

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica



**NUEVAS METODOLOGÍAS SINTÉTICAS
BASADAS EN REACCIONES DOMINÓ DE α -
NITROCETONAS.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Giorgio Giorgi

Bajo la dirección de los doctores

José Carlos Menéndez Ramos
Pilar López-Alvarado Gutiérrez

Madrid, 2010

ISBN: 978-84-693-7998-1

© Giorgio Giorgi, 2010

FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA



**NUEVAS METODOLOGÍAS SINTÉTICAS
BASADAS EN REACCIONES DOMINÓ DE α -
NITROCETONAS**

Tesis doctoral

GIORGIO GIORGI

DIRECTORES: José Carlos Menéndez Ramos
Pilar López-Alvarado Gutiérrez

Madrid, Enero de 2010

ÍNDICE

RESUMEN/SUMMARY	5
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. Eficiencia sintética: consideraciones generales	11
1.2. Reacciones dominó y sus aplicaciones en síntesis orgánica	13
1.3. Importancia y métodos de síntesis de los derivados de biciclo[n.3.1]alcano.....	21
1.3.1. Derivados naturales de esqueletos de biciclo[n.3.1]alcano y su relevancia biológica.....	21
1.3.2. Revisión de los métodos de síntesis de derivados de biciclo[n.3.1]alcano (n = 3,4).....	24
1.3.3. Revisión de los métodos de síntesis de derivados de biciclo[n.3.1]alcano (n > 4).....	42
1.3.4. Resumen de los antecedentes de síntesis de derivados de biciclo[n.3.1]alcano a partir de α -nitroacetonas cíclicas.....	45
2. OBJETIVOS	47
3. NUEVAS METODOLOGÍAS SINTÉTICAS BASADAS EN LA REACCIÓN ENTRE 2-NITROCICLOALCANONAS Y ALDEHÍDOS α,β -INSATURADOS	55
3.1.- Introducción	57
3.2. Síntesis de 2-nitrocicloalcanonas de partida	58
3.3. Empleo de agua como medio de reacción en adiciones de Michael: métodos de síntesis de bajo impacto ambiental.....	62
3.3.1. Introducción.....	62
3.3.2. Reacciones de Michael de 2-nitrocicloalcanonas en agua.....	64
3.4. Aplicaciones sintéticas de la reacción en medio acuoso entre α - nitrocicloalcanonas y aldehídos α,β -insaturados sustituidos en 2.....	70
3.5. Estudio de la reacción en medio orgánico entre α -nitrocicloalcanonas y aldehídos α,β -insaturados sustituidos en posiciones 2 ó 3.	80

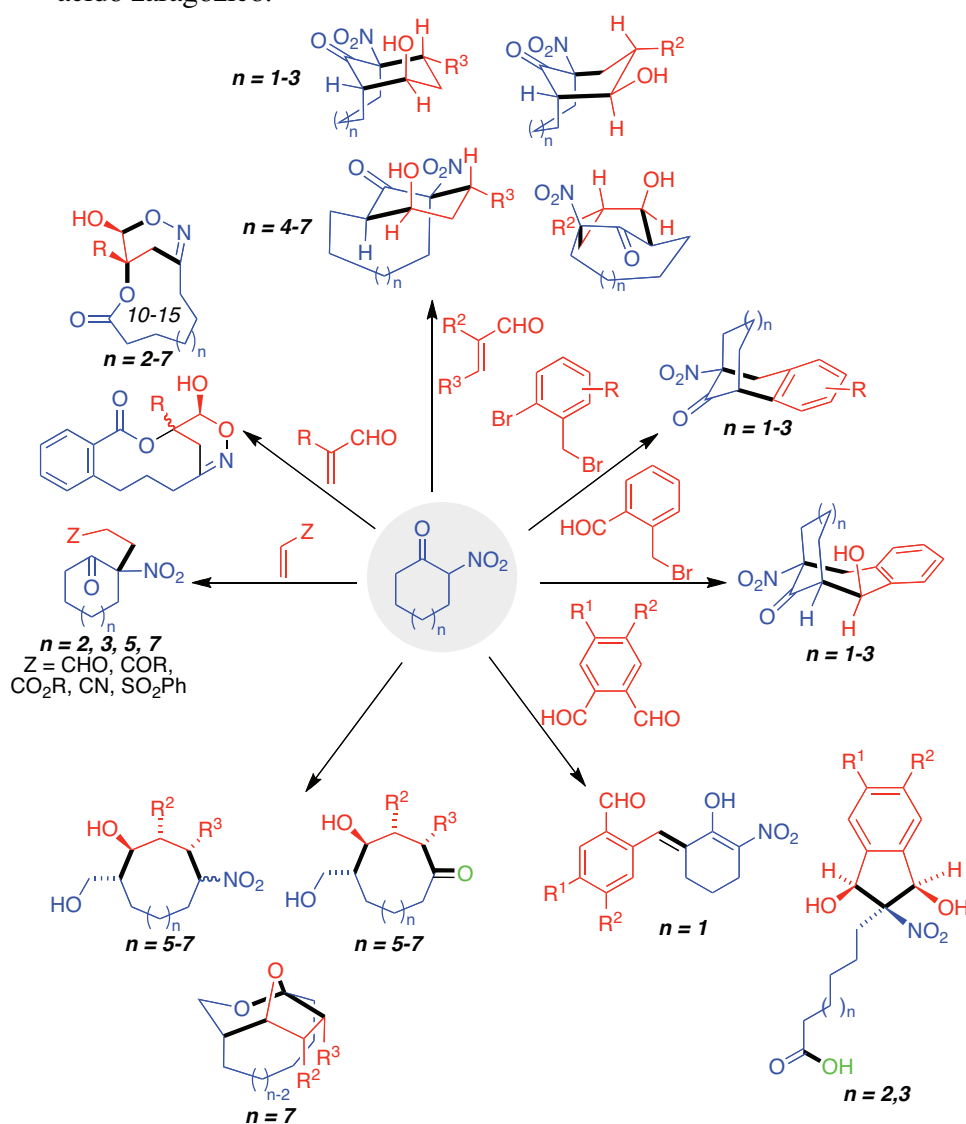
3.5.1. Desarrollo de un método general de síntesis de 1-nitrobiciclo[n.3.1]alcanonas.....	80
3.5.2.- Estudio estructural de los derivados de 1-nitrobiciclo[n.3.1]alcanona	94
3.6.- Reducción del grupo nitro en posición cabeza de puente de los sistemas bicíclicos.....	102
4. SÍNTESIS DE DERIVADOS FUSIONADOS DE SISTEMAS DE BICICLO[m.n.1]ALCANO	103
4.1. Síntesis de derivados fusionados de sistemas de biciclo[n.3.1]-alcano	105
4.1.1. Introducción	105
4.1.2. Reacciones de bencilación de α -nitroacetonas.....	107
4.1.3. Reacciones de ciclación catalizadas por paladio.....	112
4.2. Síntesis de derivados fusionados de sistemas de biciclo[n.4.1]-alcano y compuestos relacionados	115
4.2.1. Introducción	115
4.2.2. Estudio de la reacción entre aniones de α -nitrocicloalcanonas y derivados de <i>o</i> -halometilbenzaldehído.....	117
4.4.3. Estudio de la reacción entre aniones de α -nitrocicloalcanonas y <i>o</i> -dialdehídos aromáticos.....	120
5. SÍNTESIS DE MACROCICLOS BASADA EN LA APERTURA DE SISTEMAS DE α-NITRO CETONA	129
5.1. Introducción	131
5.2. Apertura de sistemas bicíclicos por hidróxido.....	135
5.3. Apertura de sistemas bicíclicos por donadores de hidruro	136
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	141
7. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS.....	365
8. ESPECTROS REPRESENTATIVOS	377

RESUMEN

Las principales transformaciones de interés sintético que se han puesto a punto en este trabajo de tesis doctoral se indican en el esquema adjunto, y pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. Desarrollo de condiciones acuosas para la adición de Michael a α -nitroetonas.
2. Desarrollo de un nuevo proceso dominó aniónico para la síntesis diastereoselectiva de macrolactonas de 9-15 miembros fusionadas con un sistema de 6-hidroxi-1,2-oxazina y en ocasiones con un anillo de benceno.
3. Puesta a punto de una metodología general para la síntesis diastereoselectiva de derivados de biciclo[n.3.1]alcano que contienen hasta cuatro estereocentros, tres de ellos contiguos, a través de un proceso de tipo dominó que combina una adición de Michael con una adición aldólica.
4. Desarrollo de un procedimiento para la C-alquilación de α -nitroetonas cíclicas con haluros de 2-bromobencilo, que puede llevarse a cabo de forma secuencial con un acoplamiento intramolecular catalizado por paladio que permite el acceso a sistemas de biciclo[n.3.1]alcano fusionados con anillos de benceno o naftaleno.
5. Desarrollo de una nueva reacción diastereoselectiva para la síntesis de varios tipos de sistemas de biciclo[n.4.1]alcano, basada en un proceso dominó alquilación/adición aldólica.
6. Desarrollo de un protocolo que permite el acceso a sistemas de 1,3-dihidroxi-2-nitroindano mediante un proceso dominó diastereoselectivo a partir de α -nitroetonas cíclicas de siete y ocho eslabones y derivados de ftalaldehído. En el caso de la α -nitrociclohexanona, las mismas condiciones de reacción dan lugar a reacciones de alquilidenilación de la posición α' .

7. Estudio de reacciones de apertura por nucleófilos de derivados de biciclo[n.3.1]alcano para dar lugar a sistemas macrocíclicos a través de reacciones retro-Dieckmann, que pueden acoplarse con una reacción de Nef.
8. Desarrollo de un proceso dominó retro-Dieckmann/reducción/ reacción de Nef/formación de acetal para la síntesis de estructuras tricíclicas complejas que contienen un fragmento de 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano, interesante por estar presente en productos naturales de la familia del ácido zaragóxico.

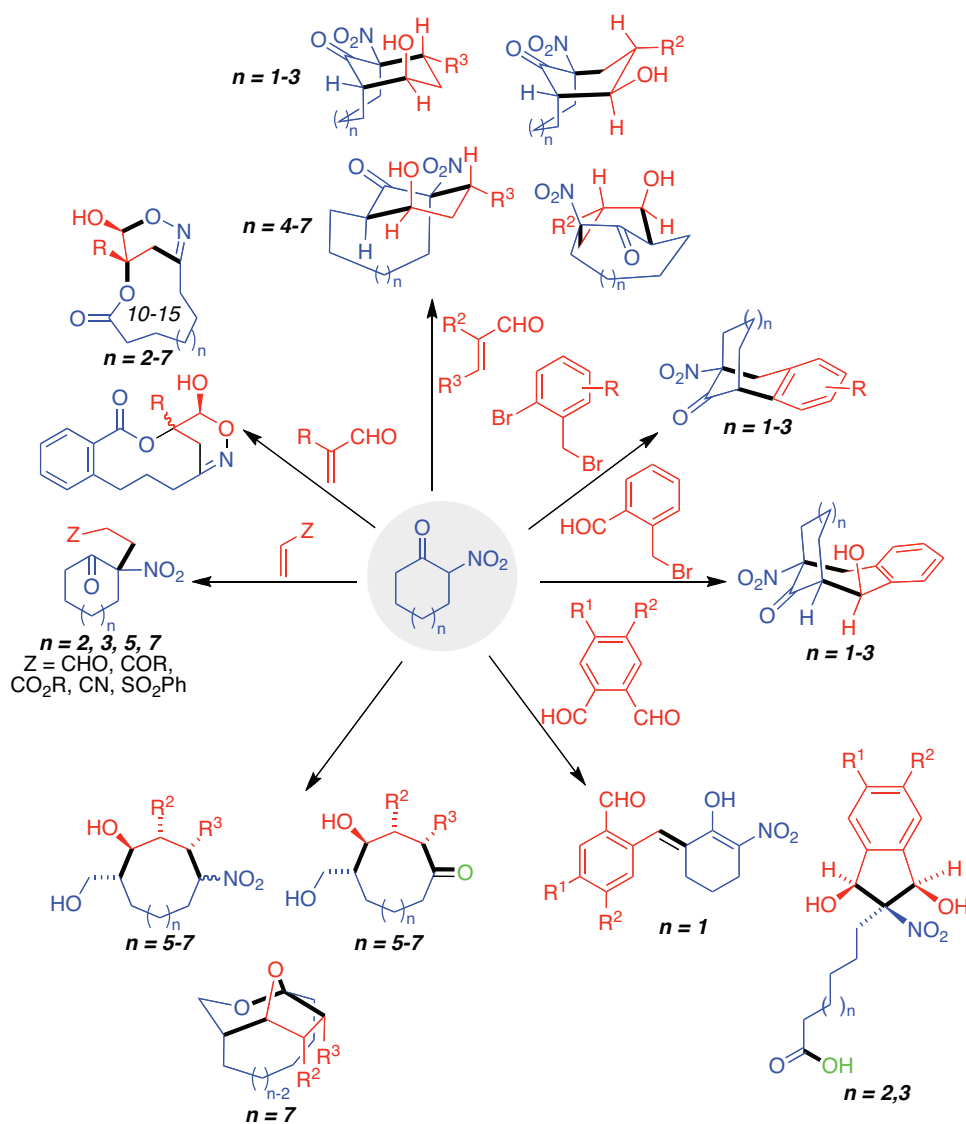


SUMMARY

The main synthetically relevant transformations that have been developed in the present Thesis are shown in the Scheme, and can be summarized as follows:

1. Development of aqueous conditions for Michael additions of α -nitroketones.
2. Development of a new anionic domino procedure for the diastereoselective synthesis of 9-15 membered macrolactones, fused to 6-hydroxy-1,2-oxazine systems and sometimes to a benzene ring.
3. Development of a general protocol for the diastereoselective synthesis of bicyclo[n.3.1]alkanes containing up to four stereocenters, three of which are adjacent. This method is based on an anionic domino process that combines Michael and aldol individual steps.
4. Development of a method for the C-alkylation of cyclic α -nitroketones with 2-bromobenzyl halides, which can be carried out sequentially with an intramolecular palladium cross-coupling reaction to afford benzo- and naphtho-fused bicyclo[n.3.1]alkanes.
5. Development of a new diastereoselective domino reaction for the synthesis of bicyclo[n.4.1]alkanes, based on an alkylation/aldol addition domino process.
6. Development of a new domino protocol leading diastereoselectively to 1,3-dihydroxy-2-nitroindanes from seven- and eight-membered cyclic α -nitroketones. In the case of α -nitrocyclohexanone, the same reaction conditions lead to α' -alkenylation products.
7. Study of the synthesis of macrocycles by opening of bicyclo[n.3.1]alkanes using retro-Dieckmann chemistry, which can be coupled to Nef reactions.

8. Development of a retro-Dieckmann/carbonyl reduction/Nef/acetal formation domino sequence for the synthesis of complex tricyclic structures that contain a 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane fragment, which is of interest due to its presence in natural products belonging to the zaragozic acid family.



1. INTRODUCCIÓN

1.1. EFICIENCIA SINTÉTICA: CONSIDERACIONES GENERALES

La preparación de compuestos de alto valor añadido en la industria química fina, tales como productos farmacéuticos y agroquímicos, va acompañada con frecuencia por la generación de grandes cantidades de residuos, que pueden llegar a alcanzar una masa entre 25 y 100 veces la del producto que se pretende obtener.¹ Consideraciones económicas y de protección medioambiental hacen que en la actualidad se conceda gran importancia al desarrollo de procedimientos sintéticos que permitan disminuir esta producción de residuos.

La síntesis de moléculas orgánicas complejas se lleva a cabo tradicionalmente por medio de una cadena de etapas separadas, cada una de las cuales requiere poner en contacto sus propios reactivos, catalizadores y disolventes en las condiciones apropiadas, así como llevar a cabo las correspondientes operaciones de purificación. Tras concluir cada una de estas etapas, los disolventes y subproductos de reacción constituyen residuos que

¹ Poliakoff, M.; Fitzpatrick, J. M.; Farren, T. R.; Anastas, P. T. *Science* **2002**, 297, 807.

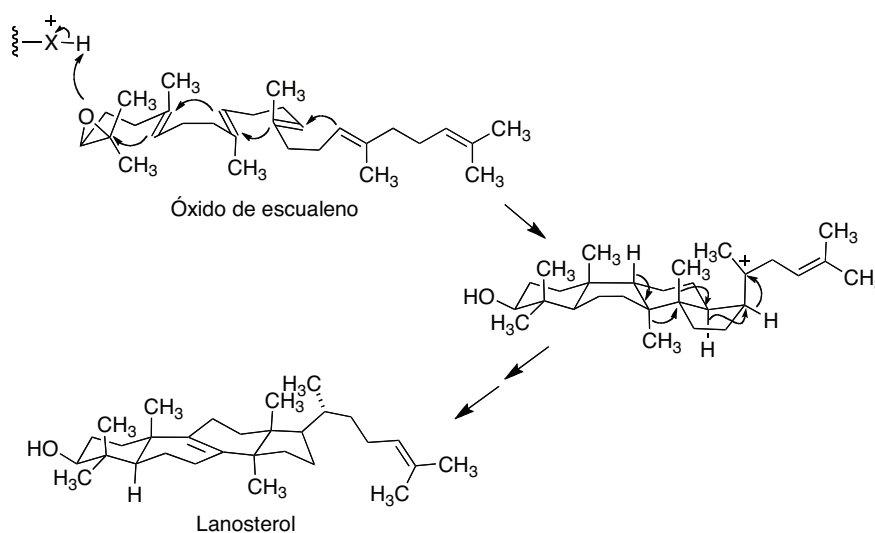
deben eliminarse. Obviamente, la eficiencia del proceso sintético aumentaría si se pudieran llevar a cabo dos o más transformaciones sintéticas en una sola operación, sin aislamiento de compuestos intermedios, y con la posibilidad de que se desplacen reacciones de equilibrio en el sentido deseado. Además, tanto el consumo de energía como la generación de residuos serían mucho menores.

En este contexto, puede afirmarse que el desarrollo de procesos que permitan la creación de varios enlaces en una sola operación se ha convertido en uno de los mayores y más atractivos retos de la síntesis orgánica. Entre las metodologías más prometedoras en este sentido pueden destacarse las reacciones dominó y multicomponente, cuyo estudio puede considerarse como uno de los pilares para el desarrollo futuro de la síntesis orgánica.

1.2. REACCIONES DOMINÓ Y SUS APLICACIONES EN SÍNTESIS ORGÁNICA

Una reacción dominó puede definirse como un proceso sintético que supone la formación de dos o más nuevos enlaces, bajo las mismas condiciones de reacción, sin adición de reactivos o catalizadores adicionales, en el que cada etapa individual es consecuencia de la creación de una nueva función en el paso anterior.² Algunas veces se utilizan términos alternativos para describir este tipo de procesos, como “reacciones en cascada” o “reacciones tandem”.

Las reacciones dominó son relativamente comunes en la naturaleza. Un ejemplo es la reacción que constituye la etapa clave de la biosíntesis de esteroides, en la que el óxido de escualeno se transforma en lanosterol. Se trata de un proceso enzimático que genera cuatro enlaces carbono-carbono y da lugar a seis estereocentros de forma totalmente estereoselectiva (esquema 1.1).

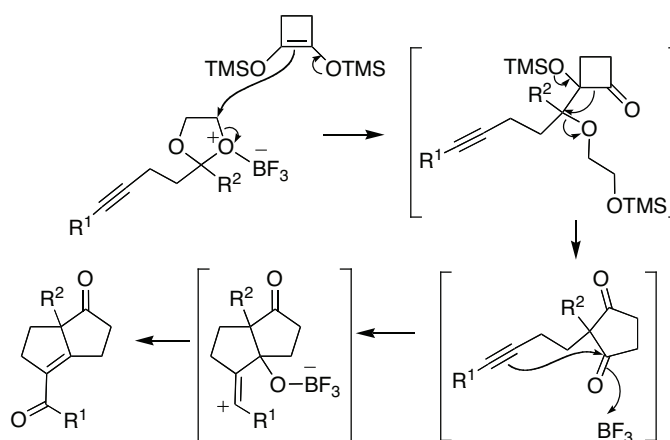


Esquema 1.1

² Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.

Las reacciones dominó permiten generar una elevada complejidad molecular de forma sencilla y controlada, por lo cual están encontrando numerosas aplicaciones en síntesis orgánica,^{2,3} incluyendo la síntesis total de productos naturales.⁴ Suelen clasificarse de acuerdo con el mecanismo de sus etapas principales, de la siguiente forma:

a) *Reacciones dominó catiónicas*, como la etapa clave de la biosíntesis de esteroides previamente mencionada. Otro ejemplo interesante se resume en el esquema 1.2, y tiene como etapa clave un proceso de expansión de anillo seguida de una adición intramolecular de un alquino a una cetona, catalizadas ambas por trifluoruro de boro, resultando como productos finales sistemas de biciclo[3.3.0]octano.⁵



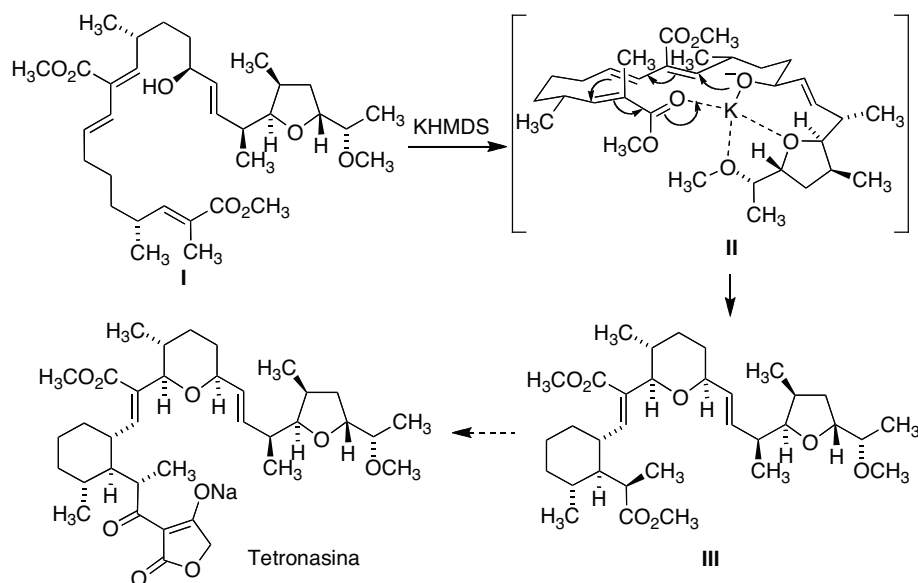
Esquema 1.2

³ Algunas revisiones de las aplicaciones sintéticas de las reacciones dominó: (a) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131. (b) Rodríguez, J. *Synlett* **1999**, 505. (c) Pellisier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1619. (d) Pellisier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2143. (e) Liéby-Muller, F.; Simon, C.; Constantieux, C.; Rodríguez, J. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, 25, 432. (f) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M. *Domino Reactions in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim, 2006. (g) Bur, S. K.; Padwa, A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2007**, 94, 1. (h) Padwa, A.; Bur, S. K. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5341.

⁴ Revisión: Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7134.

⁵ Balog, A.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 337.

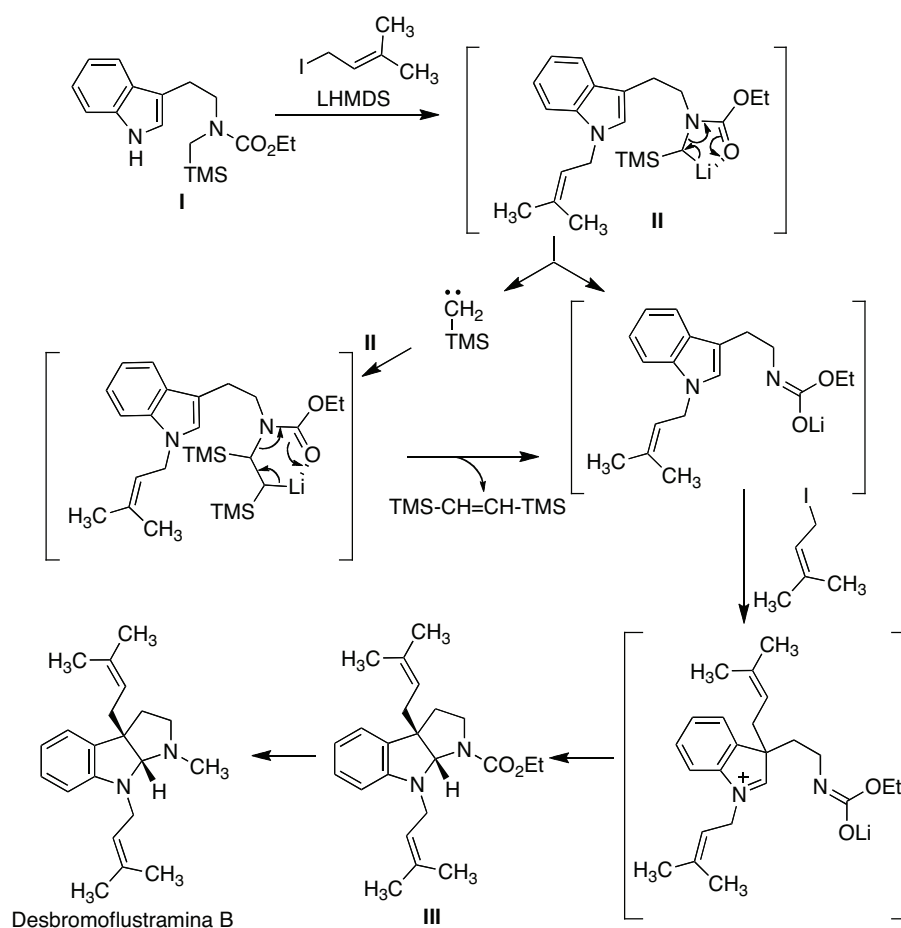
b) Reacciones dominó aniónicas. Son probablemente las más estudiadas hasta la fecha. Uno de los procesos de este tipo más interesantes que se han descrito se utilizó como la etapa clave de la síntesis total biomimética del antibiótico ionóforo tetronasina desarrollada por el grupo de Ley.⁶ La desprotonación del grupo hidroxilo libre de un precursor triénico adecuado (**I**) con hexametildisilazida potásica condujo en un solo paso a la formación de un anillo de tetrahidropirano y otro de ciclohexano, originando el compuesto **III**. Cabe destacar que este proceso originó también tres estereocentros de forma totalmente selectiva y con la configuración presente en el producto natural, lo que puede atribuirse a la elevada rigidez del intermedio **II**, mantenida por una serie de enlaces de coordinación entre átomos de oxígeno del sustrato y el catión potasio.



Esquema 1.3

⁶ (a) Boons, G.-J.; Brown, D. S.; Clase, J. A.; Lennon, I. C.; Ley, S. V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 319. (b) Boons, G.-J.; Lennon, I. C.; Ley, S. V.; Owen, E. S. E.; Staunton, J.; Wadsworth, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 323. (c) Ley, S. V.; Brown, D. S.; Clase, J. A.; Fairbanks, A. J.; Lennon, I. C.; Osborn, H. M. I.; Stokes, E. S. E.; Wadsworth, D. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2259. (d) Ley, S. V.; Brown, D. S.; Clase, J. A.; Fairbanks, A. J.; Lennon, I. C.; Osborn, H. M. I.; Stokes, E. S. E.; Wadsworth, D. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2259. (e) Revisión: Ley, S. V.; Clase, A.; Mansfield, D. J.; Osborn, H. M. I. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, 33, 1533.

Aunque más sencillo que el ejemplo anterior, resulta también de interés un proceso dominó aniónico descrito por nuestro grupo durante una síntesis total del alcaloide antibacteriano de origen marino desbromoflustramina B (esquema 1.4).⁷ En este caso, el tratamiento de un precursor derivado de triptamina **I** con hexametildisilazida de litio y yoduro de prenilo condujo en un solo paso al compuesto **III**, que había sido previamente transformado en el producto natural por reducción.⁸ La transformación de **I** en **III** se explicó mediante un mecanismo de tipo dominó que comprende cinco etapas y se resume en el esquema 1.4.

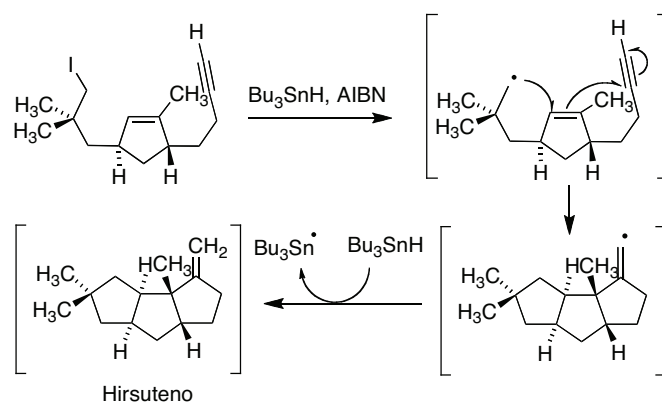


Esquema 1.4

⁷ López-Alvarado, P.; Caballero, E.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4303.

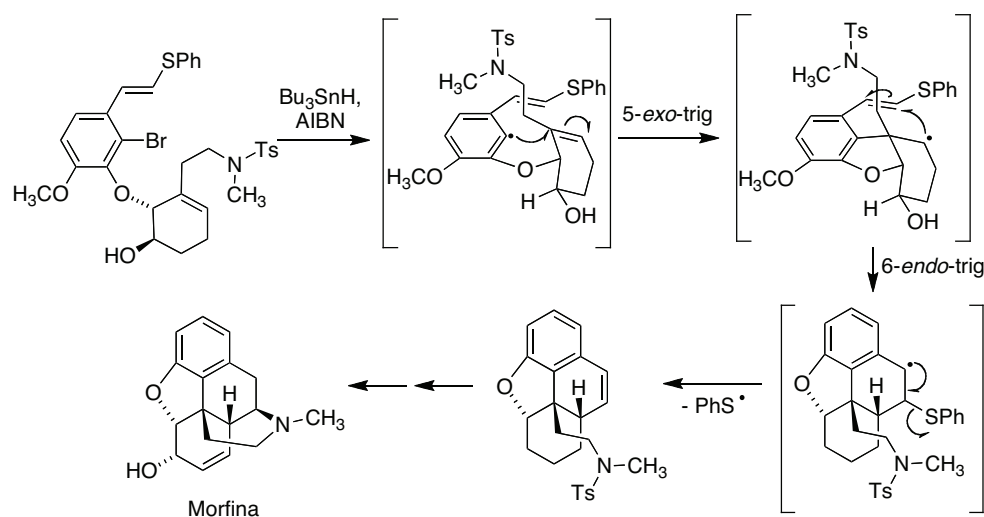
⁸ Hup, T. G.; Zhu, X.; Ganesan, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1801.

c) *Reacciones dominó radicálicas*. Puede encontrarse un ejemplo clásico del empleo de este tipo de procesos en la síntesis total de productos naturales en la etapa clave de la síntesis total del hirsuteno del grupo de Curran,⁹ que se ha resumido en el esquema 1.5.



Esquema 1.5

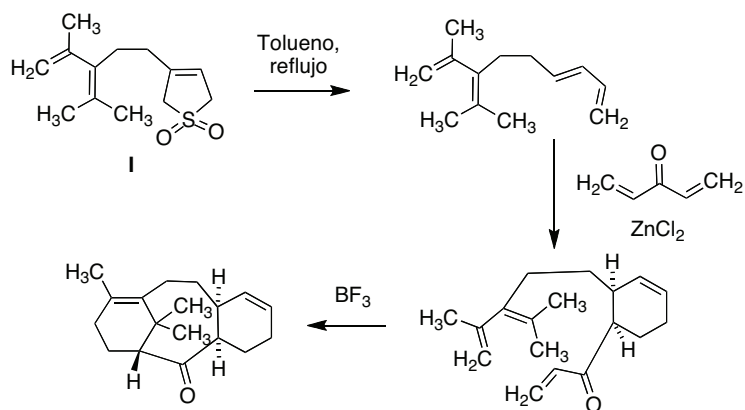
Es también interesante la reacción dominó utilizada como etapa clave de la síntesis total de la morfina de Parker y Fokas, que genera dos anillos y un estereocentro cuaternario en una sola etapa (esquema 1.6).¹⁰



Esquema 1.6

⁹ a) Curran, D. P.; Rakiewicz, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448; b) Curran, D. P.; Rakiewicz, D. M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3943.

d) *Reacciones dominó pericíclicas*. La combinación de reacciones de tipo retro Diels-Alder y Diels-Alder permite un acceso rápido y estereoselectivo a los esqueletos carbonados de algunos terpenos de interés. En el esquema 1.7 se resume un ejemplo de la aplicación de esta estrategia a la síntesis del esqueleto de los taxanos debida al grupo de Winkler.¹¹ Debe destacarse que este ejemplo no puede considerarse un proceso dominó en el sentido más estricto, ya que fue necesario cambiar de catalizador para llevar a cabo la última etapa de cicloadición intramolecular.



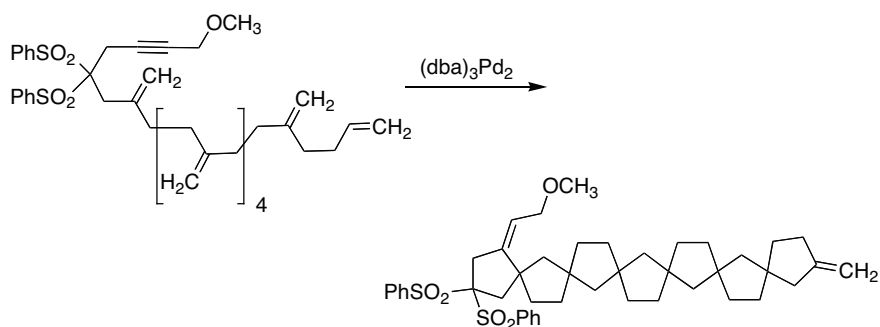
Esquema 1.7

e) *Reacciones dominó catalizadas por metales de transición*. Se trata de un campo en continua expansión, que está permitiendo el acceso a todo tipo de esqueletos de interés. Mencionaremos, como ejemplo, la polieciclación de polienos a sistemas poliespiránicos catalizada por paladio que se resume en el esquema 1.8.¹²

¹⁰ Parker, K. A.; Fokas, D. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 449.

¹¹ Winkler, J. D.; Kim, H. S.; Kim, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 687.

¹² Dauben, W. G.; Dinges, J.; Smith, T. C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7635.



Esquema 1.8

f) *Procesos dominó que combinan dos o más tipos de mecanismos.* Se han desarrollado numerosas reacciones que combinan dos de los tipos mencionados anteriormente, siendo especialmente importante los procesos dominó de tipo mixto aniónico-pericíclico, como por ejemplo Knoevenagel/Diels-Alder o hetero Diels-Alder,¹³ Knoevenagel/reacción eno, Wittig/Diels-Alder,¹⁴ Pictet-Spengler/reacción eno, etc.

Por último, mencionaremos también que la mayor parte de las reacciones multicomponente, en las que existe actualmente un gran interés,¹⁵ pueden considerarse procesos dominó. Como ejemplo, mencionaremos una síntesis reciente de derivados de 1,4,5,6-tetrahidropiridina, procedente de nuestro grupo,¹⁶ basada en una reacción de cuatro componentes entre aminas **I**, compuestos β-dicarbónicos **II**, aldehídos α,β-insaturados **III** y alcoholes

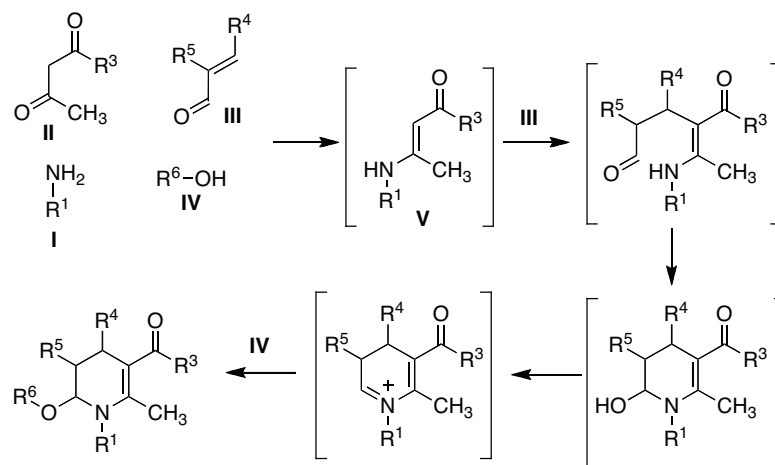
¹³ Revisión: Tietze, L. F.; Rackelmann, N. *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1967.

¹⁴ Revisión: Schobert, R.; Gordon, G. J. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 1181.

¹⁵ Algunas revisiones recientes: (a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3168. (b) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem.-Eur. J.* **2000**, 6, 3321. (c) Ugi, A. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 187. (d) Ugi, A. *Molecules* **2003**, 8, 53. (e) Orru, R. V. A.; de Greef, M. *Synthesis* **2003**, 1471. (f) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133. (g) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1602. (h) Tejedor, D.; González-Cruz, D.; Santos-Expósito, A.; Marrero-Tellado, J. J.; de Armas, P.; García-Tellado, F. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 3502. (i) Zhu, J.; Bienaymé, H. (eds.), *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH, Weinheim, 2005. (j) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17. (k) Guo, H.; Ma, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 354. (l) Tejedor, D.; García-Tellado, F. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 484. (m) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 693. (n) Isambert, I.; Lavilla, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8444.

¹⁶ Sridharan, V.; Maiti, S.; Menéndez, J. C. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 4565.

IV, y que transcurre según el proceso dominó que se resume en el esquema 1.9.



Esquema 1.9

1.3. IMPORTANCIA Y MÉTODOS DE SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS DE BICICLO[n.3.1]ALCANO

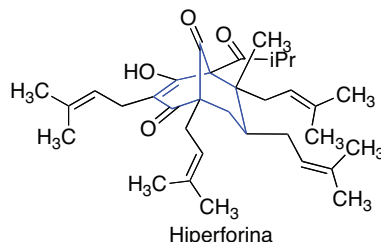
Debido a su especial relación con los objetivos del presente trabajo, incluiremos en esta introducción un comentario sobre la relevancia biológica y los principales métodos de síntesis de los sistemas de biciclo[n.3.1]alcano.

1.3.1. DERIVADOS NATURALES DE ESQUELETOS DE BICICLO[n.3.1]ALCANO Y SU RELEVANCIA BIOLÓGICA

Los derivados de biciclo[n.3.1]alcano se encuentran ampliamente extendidos en la naturaleza. Como ejemplos, mencionaremos los siguientes:

(a) Entre los derivados de biciclo[3.3.1]nonano podemos destacar la hiperforina,¹⁷ un metabolito secundario de la planta *Hypericum perforatum* con propiedades antidepresivas.

Derivados de biciclo[3.3.1]nonano



(b) Puede mencionarse la presencia de un sistema de biciclo[4.3.1]decano en diversos terpenos con múltiples actividades biológicas, como los vibsanos (por ejemplo, la furovibsasina A)¹⁸ y las fomoidridas.¹⁹ Destacaremos también el grupo de las welwitindolinonas,²⁰ aisladas de

¹⁷ Nicolaou, K. C.; Carenzi, G. E. A.; Jeso, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3895.

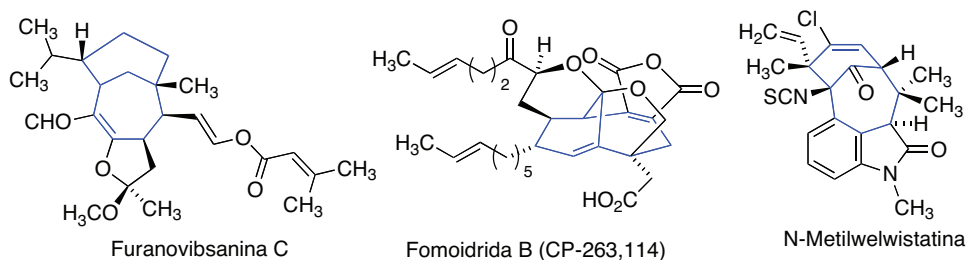
¹⁸ Fukuyama, Y.; Kubo, M.; Fujii, T.; Matsuo, A.; Minoshima, Y.; Minami, H.; Morisaki, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10033.

¹⁹ Revisión: Spiegel, D. A.; Njardson, J. T.; McDonald, I. M.; Wood, J. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2691.

²⁰ Revisiones de la química de las welwitindolinonas: (a) Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 65. (b) Menéndez, J. C., en *Bioactive Heterocycles V* (Khan, M. T. H., Ed.), *Topics Heterocycl. Chem.* **2007**, *11*, 63.

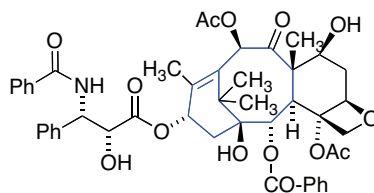
cianobacterias marinas *Hapalosiphon welwitschii* y *Westiella intricata*,^{21,22} y de las cuales es especialmente importante el isotiocianato de *N*-metilwelwitindolina C, también conocido como *N*-metilwelwistatina. Este compuesto es un potente inhibidor del fenómeno de resistencia a múltiples fármacos antitumorales (MDR),²³ el principal responsable del fracaso de la quimioterapia antitumoral,²⁴ y también un inhibidor de la proliferación celular mediante la deplección reversible de microtúbulos celulares en células tumorales de ovario,²⁵ por lo que este producto natural podría ser un buen candidato en la quimioterapia contra tumores resistentes a fármacos.

Derivados de biciclo[4.3.1]decano



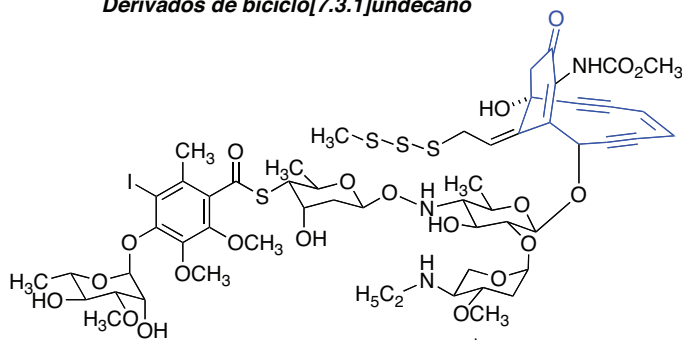
(c) De los compuestos con estructura de biciclo[5.3.1]undecano, el más importante es el paclitaxel (taxol), uno de los antitumorales de mayor uso clínico en la actualidad, y sus análogos.²⁶

- ²¹ Stratmann, K.; Moore, R. E.; Bonjouklian, R.; Deeter, J. B.; Patterson, G. M. L.; Shaffer, S.; Smith, C. D.; Smitka, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9935.
- ²² Jiménez, J. J.; Huber, H.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 569.
- ²³ Smith, C. D.; Zilfou, J. T.; Stratmann, K.; Patterson, G. M. L.; Moore, R. E. *Mol. Pharmacol.* **1995**, 47, 241-247.
- ²⁴ Revisiones de inhibidores del fenómeno de MDR: (a) Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 159. (b) Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Med. Chem. Rev. Online* **2004**, 1, 419.
- ²⁵ Zhang, X.; Smith, C. D. *Mol. Pharmacol.* **1996**, 49, 288.
- ²⁶ Guéritte, F. *Curr. Pharm. Des.* **2001**, 7, 1229.

Derivados de biciclo[5.3.1]undecano

Paclitaxel (taxol)

(d) Existen muy pocos derivados del sistema de biciclo[7.3.1]tridecano, y entre ellos destacan los antitumorales de la familia de los enodiinos. Uno de los subgrupos más importantes es el de las caliqueamicinas, una de las cuales ha sido aprobada para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en forma de conjugado con un anticuerpo (gemtuzumab ozogamicina).²⁷

Derivados de biciclo[7.3.1]undecanoCaliqueamicina₁^I

²⁷ Takeshita, A.; Shinjo, K.; Naito, K.; Matsui, H.; Sahara, N.; Shigeno, K.; Horii, T.; Shirai, N.; Maekawa, M.; Ohnishi, K.; Naoe, T.; Ohno, R. *Leukemia* **2005**, *19*, 1306.

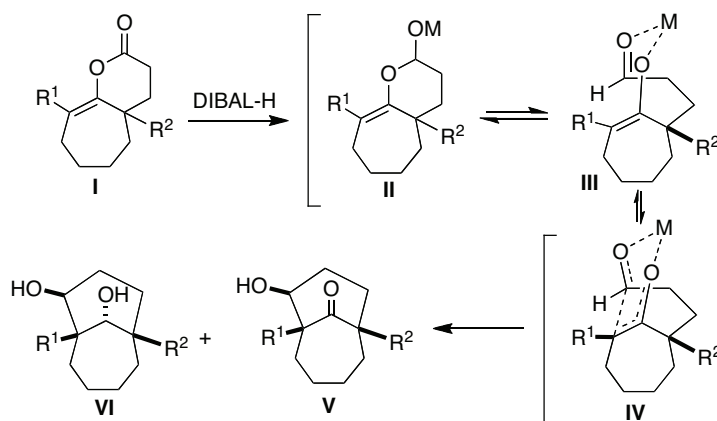
1.3.2. REVISIÓN DE LOS MÉTODOS DE SÍNTESIS DE DERIVADOS DE BICICLO[n.3.1]ALCANO (n = 3,4)

La síntesis de los derivados de biciclo[3.2.1]octano,²⁸ menos relacionados con nuestro trabajo, así como la de los derivados de biciclo[3.3.1]nonano²⁹ y biciclo[4.3.1]decano^{20a} ha sido objeto de revisiones bibliográficas, y por este motivo aquí se mencionarán únicamente los métodos más representativos, con especial énfasis en los que se basan en protocolos de tipo dominó. Los métodos se clasificarán en función de los materiales de partida utilizados.

1.3.2.1. Métodos que parten de cicloalcanonas

a) Reducción de lactonas de enol

Se ha descrito un procedimiento estereoselectivo que permite la obtención en un paso de derivados de biciclo[4.3.1]decan-10-ona a partir de las lactonas de enol **I**. Como se indica en el esquema 1.10, su reducción con DIBAL-H conduce a los lactoles **II**, en equilibrio con los enolatos **III**, que evolucionan a través de un estado de transición hexagonal **IV** a los biciclos **V**, junto a los cuales se aíslan los compuestos **VI**, procedentes de la reducción del carbonilo de cetona.³⁰



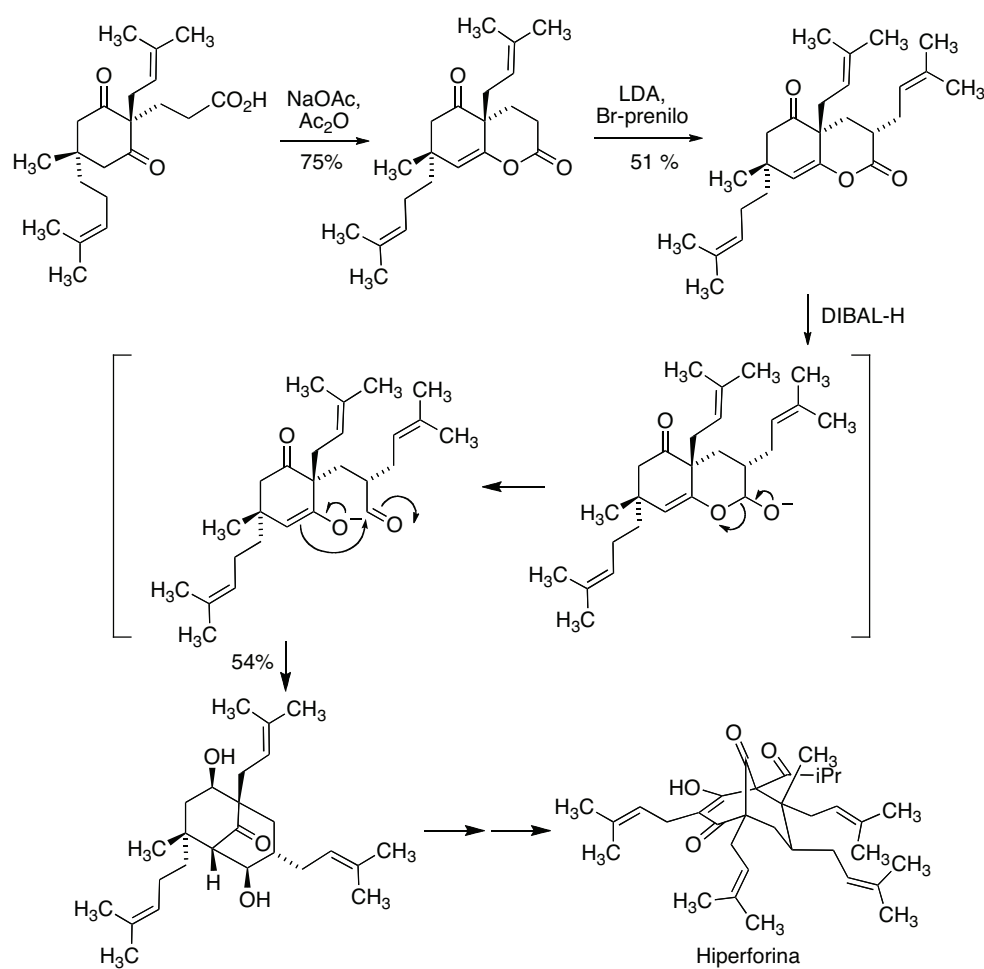
Esquema 1.10

²⁸ Filippini, M. H.; Rodríguez, J. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 27.

²⁹ Revisión: Butkus, E. *Synlett* **2001**, 1827.

³⁰ Mukai, C.; Kagayama, K.; Hanaoka, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3517.

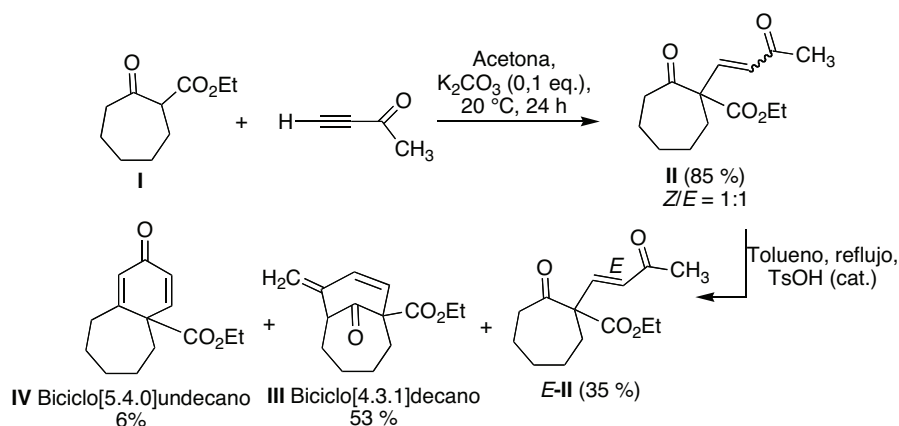
Análogamente, se ha descrito una síntesis del esqueleto de la hiperforina (esquema 1.11) a través de una reorganización en cascada promovida por la reducción quimioselectiva de una lactona de enol en presencia DIBAL-H. Esta reacción conduce al lactol en equilibrio con su enolato, el cual evoluciona posteriormente al sistema bicíclico termodinámicamente más estable.³¹



³¹ Mehta, G.; Bera, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1417

b) Reacciones aldólicas intramoleculares

La reacción del 2-oxocicloheptanocarboxilato de etilo (**I**) con 3-propin-2-ona en acetona, en presencia de carbonato potásico, conduce al aducto de Michael **II**, en forma de una mezcla equimolecular de isómeros *Z* y *E*. Cuando esta mezcla se calienta a reflujo en tolueno, en presencia de una cantidad catalítica de ácido toluenosulfónico, se obtienen tres productos: el isómero *E* del compuesto de partida, el derivado de biciclo[4.3.1]decano **III**, con rendimiento aceptable, y una pequeña cantidad del compuesto de anelación de Robinson **IV**^{32,33} (esquema 1.12).



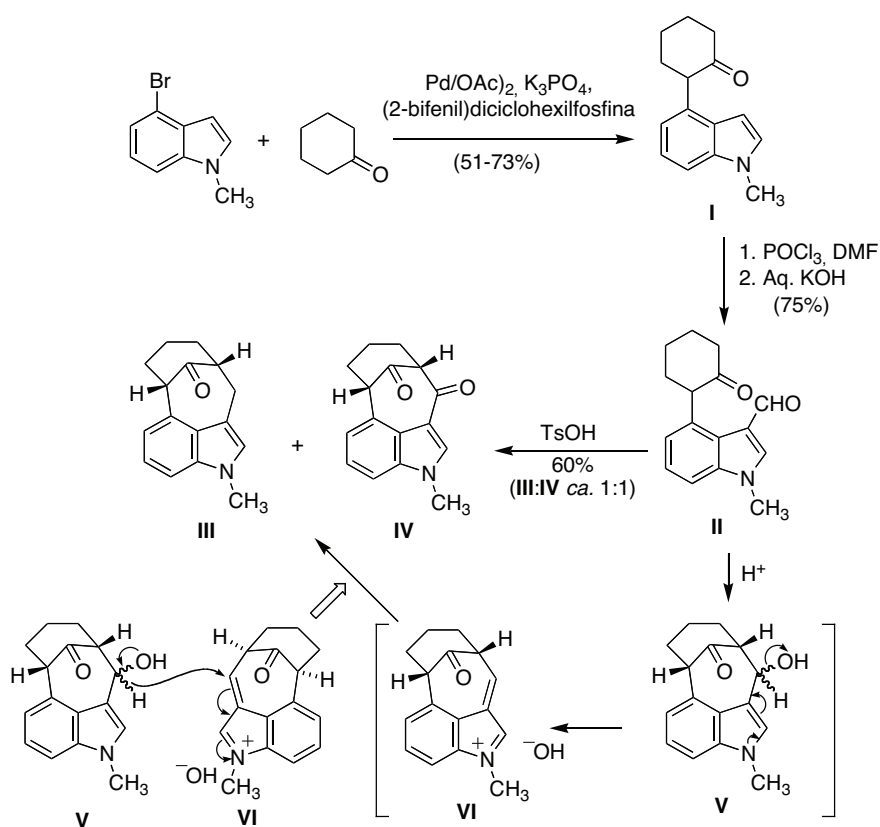
Esquema 1.12

Una aproximación al sistema tetracíclico de la welwistatina publicada por el grupo de Simpkins se inicia con una reacción de arilación del enolato de la ciclohexanona con el 4-bromo-1-metilindol en presencia de paladio para dar el compuesto **I**, que se transformó en **II** por medio de una formilación de Vilsmeier-Haak del anillo de indol. Los intentos de inducir una condensación aldólica intramolecular del compuesto **II** catalizada por bases fueron poco satisfactorios, pero el empleo de condiciones ácidas permitió obtener una mezcla equimolecular de los compuestos **III** y **IV**. Este resultado se explicó a través del proceso de dismutación del aldol esperado **V**, que puede eliminar

³² Miesch, M.; Mislin, G.; Franck-Neumann, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6873.

³³ Se ha utilizado una reacción muy similar como etapa clave de la síntesis del bulnesol: Marshall, J. A.; Partridge, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 1090.

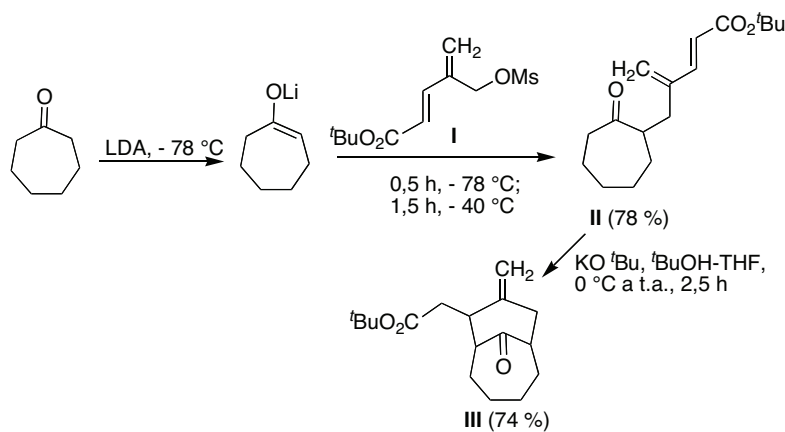
hidróxido generando especies de iminio **VI**. La transferencia de hidruro desde **V** a **VI**, como se muestra en el esquema 1.13, explica fácilmente la formación de los productos observados. Cuando esta reacción se llevó a cabo en presencia de trietilsilano como donador de hidruro, el único producto aislado fue **III** con un rendimiento del 92%, mientras que la presencia de un aceptor de hidruro como DDQ dio lugar a la formación de **IV** con un 45% de rendimiento. Finalmente, el compuesto **III** se transformó en el derivado de oxindol correspondiente, más relacionado con la welwistatina, por tratamiento con *N*-bromosuccinimida en alcohol *terc*butílico.



Esquema 1.13

c) Adiciones de Michael intramoleculares

Puede citarse como ejemplo la secuencia resumida a continuación, en la que el enolato de la cicloheptanona se trata con el mesilato **I** para dar el compuesto **II**, en el que existe un grupo éster conjugado. El tratamiento de **II** con *tert*-butóxido potásico conduce a su ciclación al sistema bicíclico **III** a través de una reacción de Michael intramolecular (esquema 1.14).³⁴



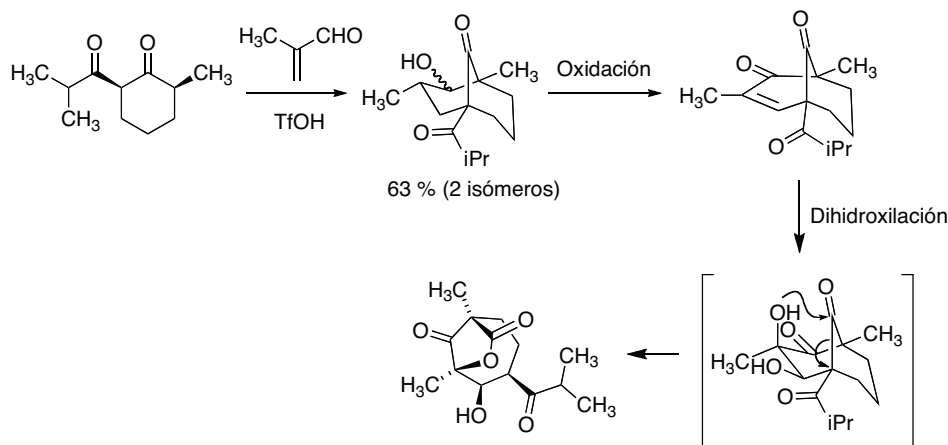
Esquema 1.14

d) Procesos dominó Michael-aldol

El grupo de Nicolaou ha descrito una síntesis de derivados de biciclo[3.3.1]nonano por reacción de una ciclohexanona activada ópticamente activa y metacroleína en presencia de ácido trifílico como catalizador. En estas condiciones se obtiene, como una mezcla de dos isómeros y con un 63 % de rendimiento, un compuesto bicíclico modelo en la síntesis de la perforatumona (esquema 1.15).³⁵ Esta es una de las pocas síntesis de biciclos que tiene cierta generalidad, ya que se pueden aplicar con buen rendimiento a cicloalcanonas comprendidas entre 5-7 eslabones. Sin embargo, el empleo de ciclooctanona conduce ya a rendimientos moderados y la reacción falla para tamaños superiores a 10 eslabones.

³⁴ Ghera, E.; Ramesh, N. G.; Laxer, A.; Hassner, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1333.

³⁵ Nicolaou, K. C.; Carenzi, G. E. A.; Jeso, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3895.



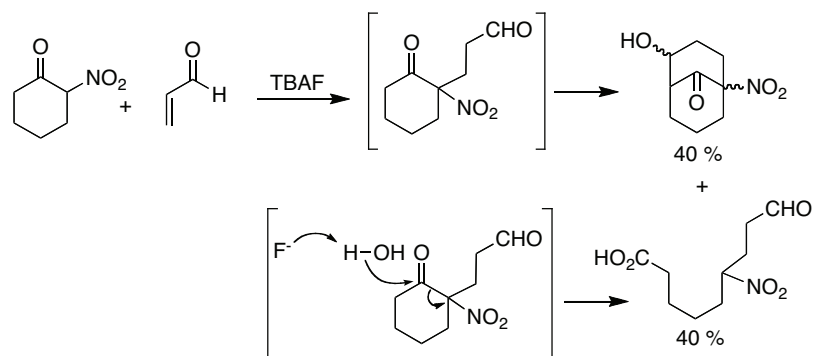
Esquema 1.15

A pesar del ejemplo anterior, la mayor parte de los casos de síntesis de derivados de biciclo[3.3.1]nonano mediante protocolos Michael-aldol se han llevado a cabo a partir de β -cetoésteres cíclicos y compuestos carbonílicos α,β -insaturados catalizadas por bases.³⁶

Uno de los escasos precedentes encontrados en la bibliografía de una reacción que permite el acceso en un solo paso a sistemas bicíclicos a partir de 2-nitrociclohexanona y acroleína emplea como catalizador el fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF). Sin embargo, esta base es cara y altamente higroscópica, lo que ocasiona que, junto con el compuesto de ciclación, obtenido como mezcla de diastereoisómeros en relación 3:1, se obtenga hasta un 40% del compuesto que proviene de la apertura del aducto de Michael intermedio (esquema 1.16).³⁷

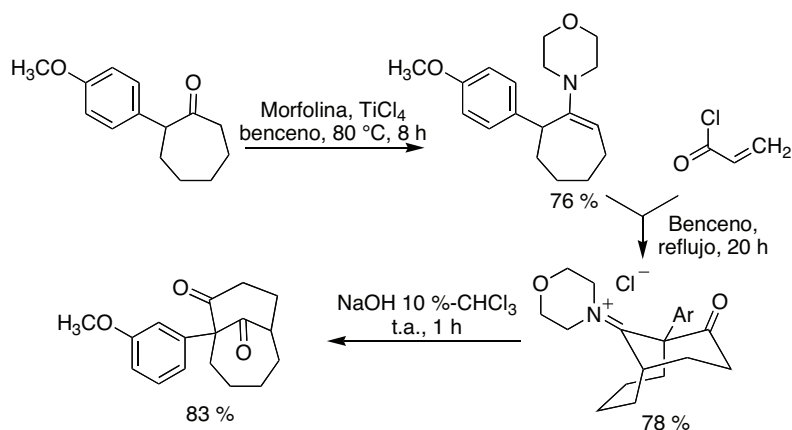
³⁶ a) Gravel, D.; Labelle, M. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 1874. b) Kawabata, T.; Kato, M.; Mizugaki, T.; Evitan, K.; Kaneda, K. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 288.

³⁷ (a) Lorenzi-Riatsch, A.; Nakashita Y.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 249. (b) Miranda, S. Tesis doctoral. Universidad Complutense, 2003.



Esquema 1.16

Por otra parte, este tipo de transformaciones pueden llevarse a cabo también a través de la formación de enaminas intermedias. Así, el tratamiento de enaminas procedentes de la cicloheptanona con cloruro de acrililo proporciona derivados del sistema de biciclo[4.3.1]decano en un solo paso (esquema 1.17).³⁸ Esta estrategia se ha aplicado también a la preparación de derivados de biciclo[3.3.1]nonano.³⁹



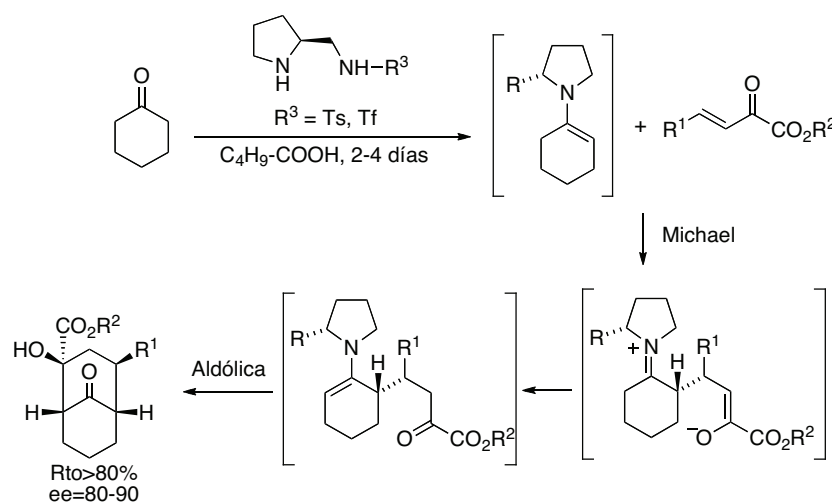
Esquema 1.17

Mediante el empleo de cantidades catalíticas de determinadas pirrolidinas quirales se han desarrollado procesos dominó de tipo Michael-

³⁸ a) Harding, K. E.; Clement, B. A.; Moreno, L.; Peter-Katalinic, J. J. *Org. Chem.* **1981**, 46, 940; b) Inoue, H.; Ijima, I.; Takeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 1022.

³⁹ Byeon, C. H.; Hart, D. J.; Lai, C. S.; Unch, J. *Synlett* **2000**, 119.

aldol para la síntesis de sistemas quirales de biciclo[3.3.1]nonano (esquema 1.18).⁴⁰ También se ha estudiado el empleo de pirrolidinas quirales como auxiliares quirales.⁴¹

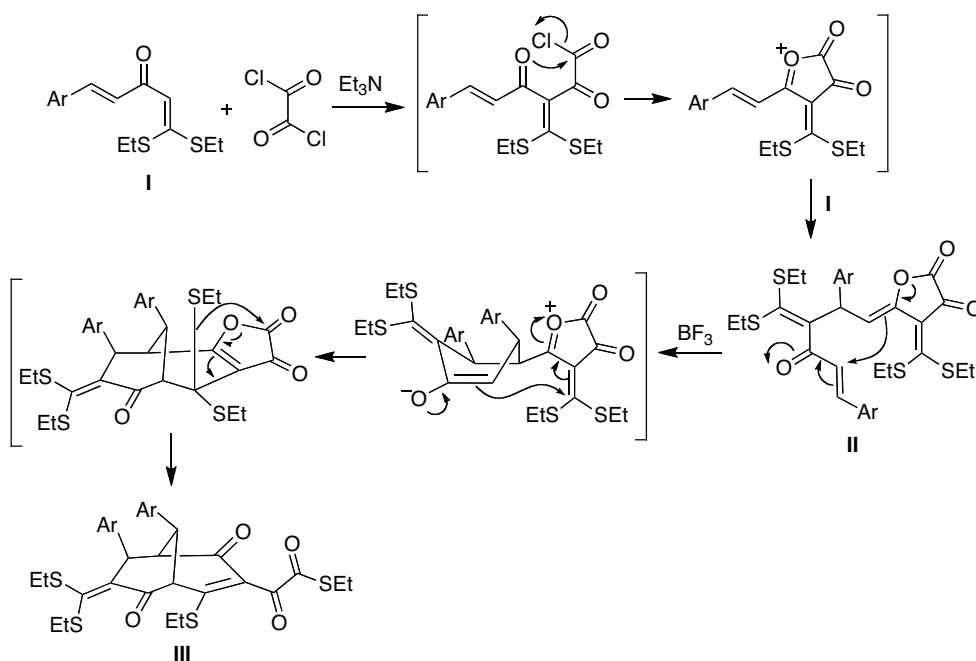


Esquema 1.18

e) Procesos dominó Michael-Michael

El tratamiento de bistioacetales de α -cinamoilcetena **I** y cloruro de oxalilo en medio básico conduce a las correspondientes γ -alquilidenbutenolidas **II** a través de una reacción en tres componentes. Los compuestos **II** se transforman en los derivados de biciclo[3.3.1]nonano **III** en presencia de trifluoruro de boro, a través del mecanismo que se resume en el esquema 1.19, que supone un proceso dominó formado por dos adiciones de Michael consecutivas.

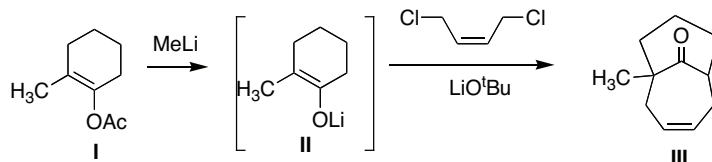
⁴⁰ (a) Cao, C.-L.; Sun, X.-L.; Li, Y.-X.; Kang, Y.-B.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4151.
 (b) Cao, C.-L.; Zhou, Y.-Y.; Zhou, J.; Sun, X.-L.; Tang, Y.; Li, Y.-X.; Li, G.-Y.; Sun, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11384.
⁴¹ Butkus, E.; Stoncius, A. *Synlett* **1999**, 234.



Esquema 1.19

f) Procesos dominó alquilación-alquilación

El tratamiento de acetatos de enol procedentes de una ciclohexanona (**I**) con metililitio seguido de un 1,4-dihaluro y *tert*-butóxido de litio conduce a sistemas bicíclicos **III** a través de un proceso de ciclodialquilación⁴² (esquema 1.19). Esta estrategia se ha aprovechado también para la síntesis de biciclo[4.2.1]nonanos y derivados de condensación de éstos.⁴³



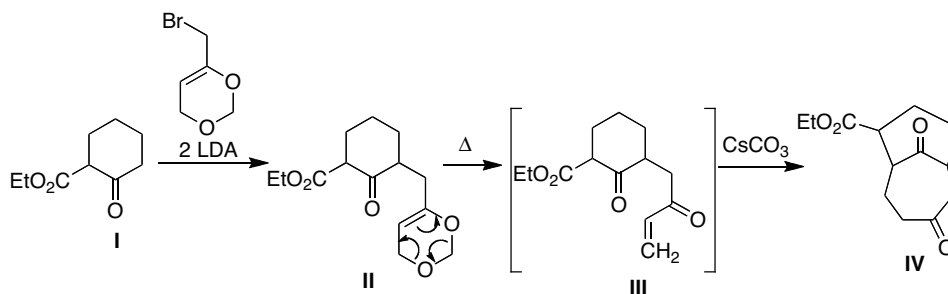
Esquema 1.19

⁴² Froberg, J.; Magnusson, G.; Thóren, S. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 848.

⁴³ Lavoisier, T.; Rodriguez, J. *Synlett* **1995**, 1241.

g) Procesos dominó alquilación-Michael

Una variante de la doble alquilación comentada podría consistir en una alquilación seguida de una reacción de Michael intramolecular. Sin embargo, las halometil vinil cetonas necesarias son inestables en medio básico y, además, habría dificultades para controlar la selectividad del primer paso. Estos inconvenientes han sido superados recientemente mediante el empleo de la 6-bromometil-1,3-dioxina como su equivalente sintético. Este compuesto puede utilizarse para alquilar el dianión de la 2-etoxicarbonilciclohexanona **I**, obteniéndose el compuesto **II**. Su termolisis origina el intermedio no aislado **III**, a través de una retro-cicloadición [4 + 2]. La ciclación final de **III** a **IV** pudo lograrse en condiciones muy suaves, mediante la adición de carbonato de cesio (esquema 1.20).⁴⁴

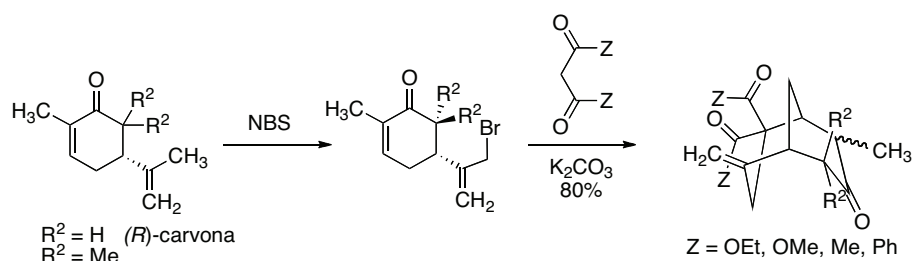


Esquema 1.20

En cambio, son factibles procesos de tipo alquilación alílica-adición de Michael. Por ejemplo, se ha descrito una reacción entre (*R*)-carvonas halogenadas en posición 9 y compuestos 1,3-dicarbonílicos en presencia de carbonato potásico a reflujo en acetona que conduce de manera y regio- y estereoselectiva al sistema bicíclico [3.3.1]nonano con buenos rendimientos (esquema 1.21).⁴⁵

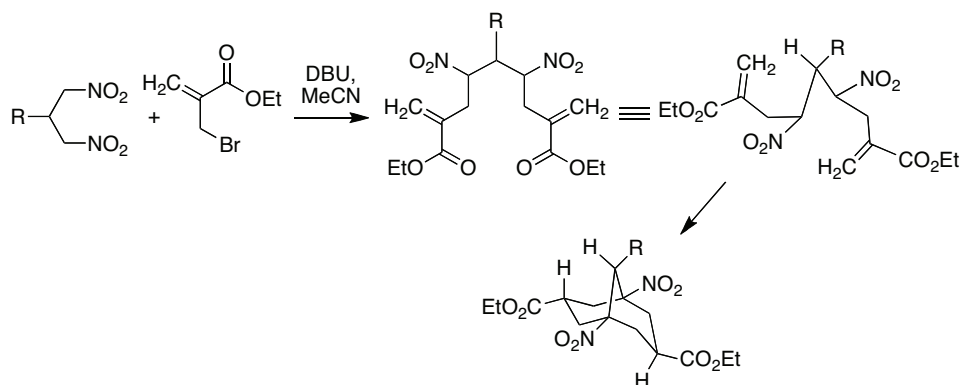
⁴⁴ Greshock, T. J.; Funk, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 754.

⁴⁵ Srikrishna, A; Reddy, T. J.; Kumar, P. P. *Synlett*, **1997**, 663.



Esquema 1.21

Más recientemente, Ballini ha descrito la preparación de un sistema bicíclico semejante a partir de dinitroalcanos y acrilato de 2-bromometiletilo empleando DBU como catalizador de un proceso dominó aniónico. La reacción comienza con una doble alquilación del éster α,β -insaturado con eliminación de dos moléculas de ácido bromhídrico seguido de una doble reacción intramolecular de Michael sobre el sistema electrófilo recién formado, para dar lugar al biciclo representado en el esquema 1.22 de forma diastereoselectiva y con un 34 % de rendimiento.⁴⁶

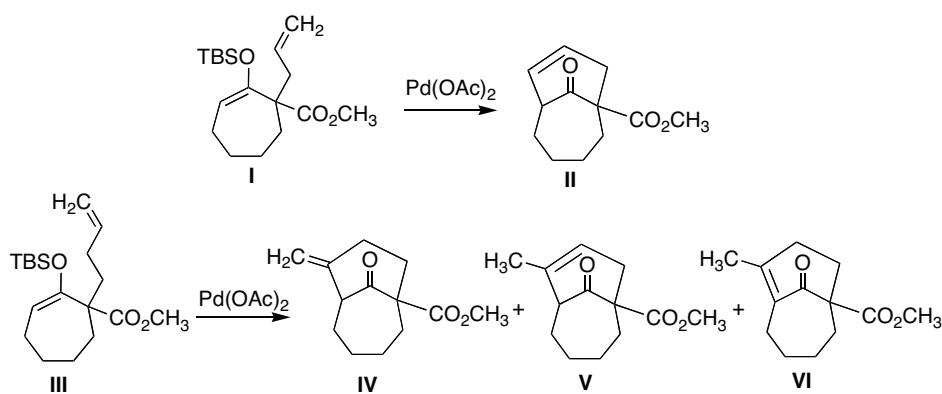


Esquema 1.22

⁴⁶ Barboni, L.; Gabrielli, S.; Palmieri, A.; Femoni, C.; Ballini, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7867.

h) Reacciones catalizadas por metales de transición

El tratamiento de ω -vinil silil enol éteres con acetato de paladio proporciona derivados de ciclohexenona.⁴⁷ Sobre esta base, se ha desarrollado una síntesis muy sencilla de derivados de biciclo[4.3.1]decano. Así, a partir de la alilcicloheptanona **I** se obtuvo el compuesto **II**, mientras que la (3-butenil)cicloheptanona **III** condujo a una mezcla de los compuestos **IV-VI** (esquema 1.23).⁴⁸



Esquema 1.23

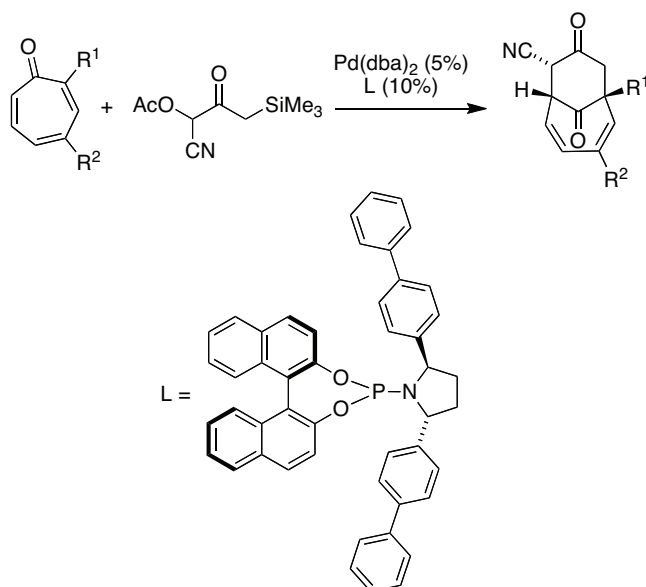
El grupo de Trost ha puesto a punto la síntesis de derivados enantioméricamente puros de biciclo[3.3.1]nonano por medio de una cicloadición [6 + 3] catalizada por paladio, en presencia de un catalizador quiral derivado del binaftilo (esquema 1.24).⁴⁹ Esta metodología ha sido aplicada posteriormente a la síntesis del núcleo tetracíclico de la welwistatina.⁵⁰

⁴⁷ Ito, Y.; Aoyama, H.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4519.

⁴⁸ Toyota, M.; Majo, V. J.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1555.

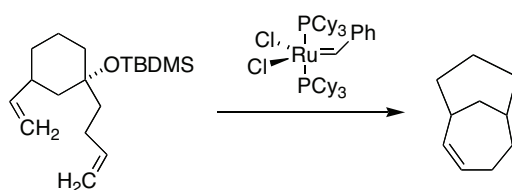
⁴⁹ Trost, B. M.; McDougall, P. J.; Hartmann, O.; Wathen, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14960.

⁵⁰ Trost, B. M.; McDougall, P. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3782.



Esquema 1.24

Aunque sorprendentemente tarde en relación con otras aplicaciones de la reacción de metátesis, se ha descrito la formación de ciclos de siete lados por tratamiento de derivados de 1-(3-butenil)-3-vinilciclohexano con el catalizador de Grubbs, dando lugar a derivados de biciclo[4.3.1]decano (esquema 1.25)⁵¹



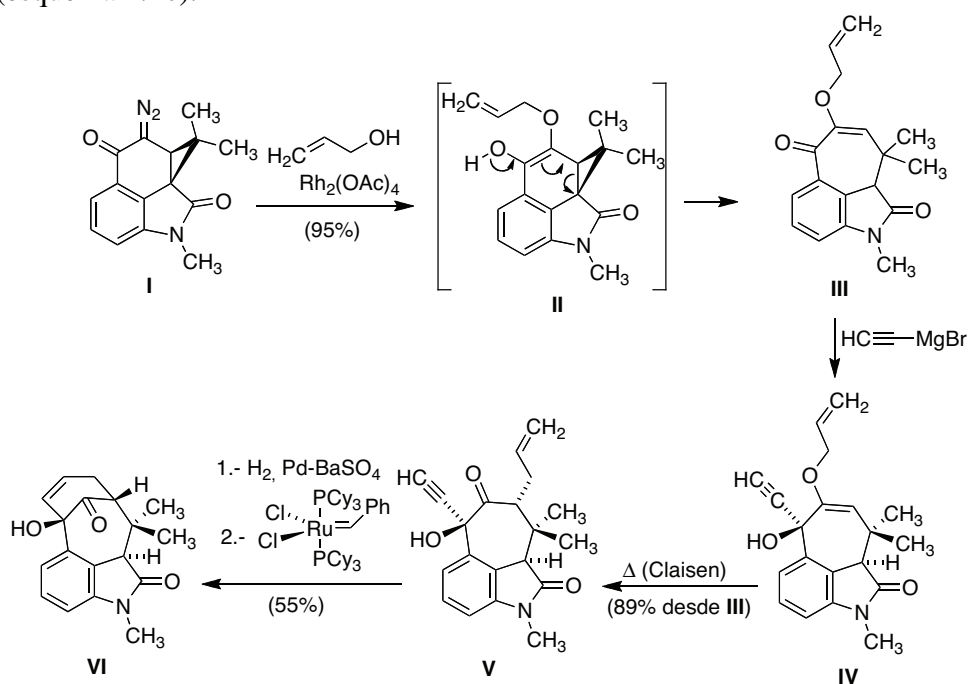
Esquema 1.25

La etapa final de la primera síntesis del núcleo tetracíclico de la welwistatina, debida a Wood,⁵² consiste en una reacción de metátesis. El compuesto **I** se transformó en el alil éter **II** por tratamiento con alcohol alílico en presencia de acetato de rodio. El compuesto **II** no llegó a aislarse, dada su

⁵¹ Morehead, A.; Grubbs, R. *Chem. Commun.* **1998**, 275.

⁵² Wood, J. L.; Holubec, A. A.; Stoltz, B. M.; Weiss, M. M.; Dixon, J. A.; Doan, B. D.; Shamji, M. F.; Chen, J. M.; Heffron, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6326.

propensión a experimentar una apertura del anillo de ciclopropano, lo que condujo al compuesto **III**, que contiene el ciclo de siete eslabones de la welwistatina. Sobre **III** se introdujo un grupo etinilo por adición del correspondiente magnesiano, para dar **IV**. Una transposición de Claisen indujo la migración del grupo alilo a la posición adecuada para originar en un paso posterior el anillo *D* a través de una reacción de metátesis. Así, el tratamiento térmico de **IV** seguido de separación del diastereoisómero mayoritario (98:2), que contenía el sustituyente alilo en posición α , condujo al compuesto **V**. La reducción parcial del grupo etinilo con hidrógeno en presencia del catalizador de Lindlar proporcionó el compuesto vinilado, cuyo tratamiento con el catalizador de Grubbs condujo, finalmente, al compuesto **I** (esquema 1.26).

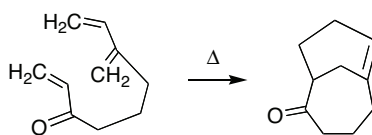


Esquema 1.26

1.3.2.2. Reacciones pericíclicas intramoleculares

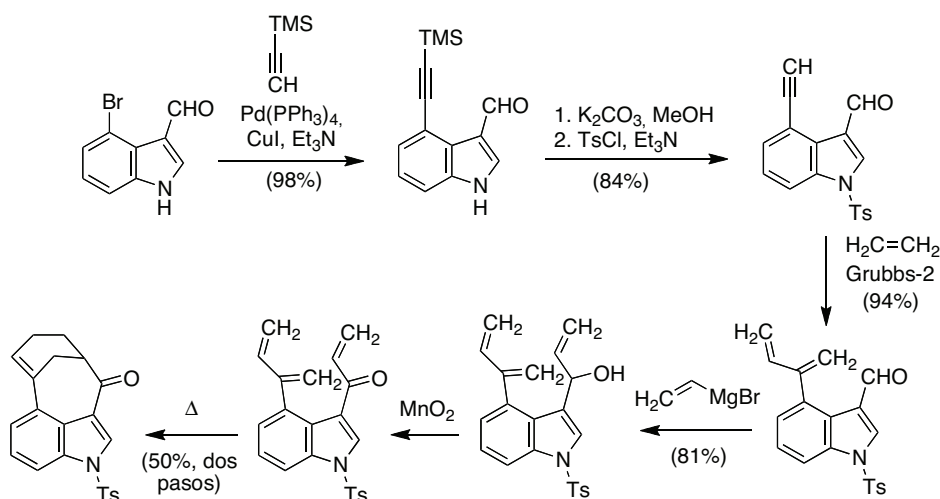
a) Diels-Alder

Se ha descrito la preparación de sistemas de biciclo[4.3.1]decano y biciclo[5.3.1]undecano por medio de una reacción intramolecular de Diels-Alder de tipo 2 a partir de un precursor de cadena abierta (esquema 1.27).⁵³



Esquema 1.27

Como aplicación de esta estrategia, mencionaremos que el grupo de Shea ha utilizado una reacción intramolecular de Diels-Alder como etapa clave de la síntesis del núcleo tetracíclico de la welwistatina (esquema 1.28).⁵⁴



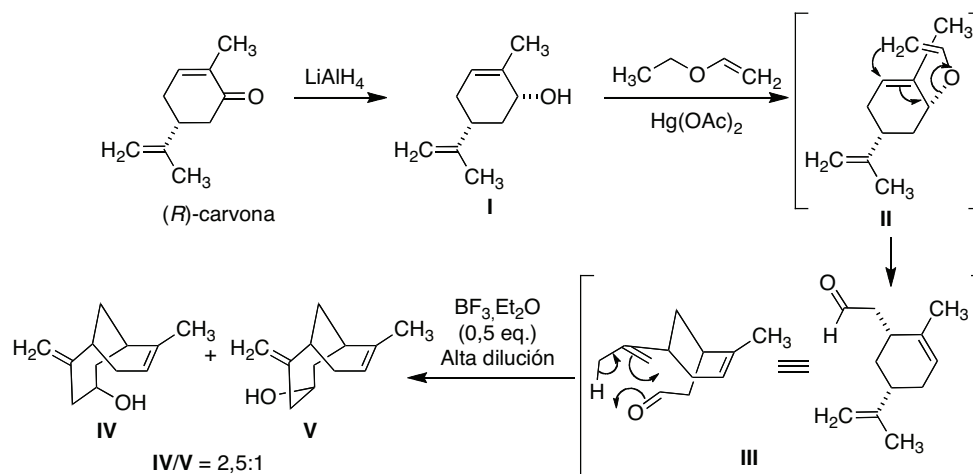
Esquema 1.28

⁵³ Gwaltney, S. L.; Sakata, S. T.; Shea, K. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7177.

⁵⁴ Lauchli, R.; Shea, K. J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5287.

b) Reacción hetero-eno

Se ha descrito una síntesis estereoselectiva de derivados del sistema de biciclo[4.3.1]decano que se basa en la preparación del alcohol alílico **I** por reducción de la (*R*)-carvona, seguida de preparación del alil vinil éter **II** por oximercuración del doble enlace del etil vinil éter en presencia de **I**. El compuesto **II** no se aísla, y experimenta una transposición de Claisen al aldehído **III**. Finalmente, el tratamiento de éste con trifluoruro de boro conduce al sistema bicíclico esperado a través de una reacción hetero-eno intramolecular (esquema 1.29).⁵⁵

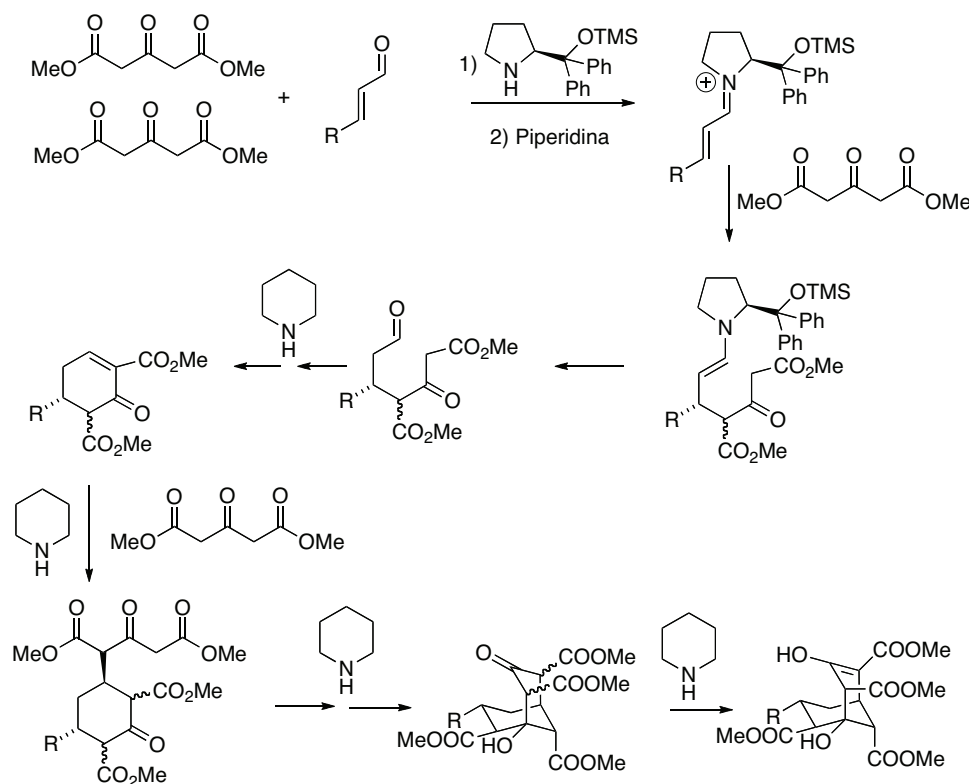


Esquema 1.29

⁵⁵ Srikrishna, A.; Dinesh, C.; Anebuselvy, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1031.

1.3.2.3. Otras síntesis a partir de precursores de cadena abierta

Jørgensen ha desarrollado una síntesis altamente estereoselectiva de derivados de biciclo[3.3.1]non-2-eno a partir de un compuesto tricarbónico y enaminas procedentes de diversos aldehídos α,β -insaturados. Esta reacción requiere el empleo de un organocatalizador asimétrico derivado de pirrolidina seguido de un medio básico, que desencadena un proceso dominó que implica la formación de seis estereocentros de manera controlada (esquema 1.30).⁵⁶



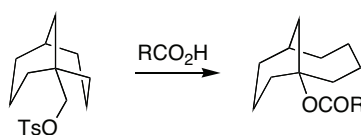
Esquema 1.30

⁵⁶ Bertelsen, S.; Johansen, R. L.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2008**, 3016.

1.3.2.4. Reacciones de expansión de anillo

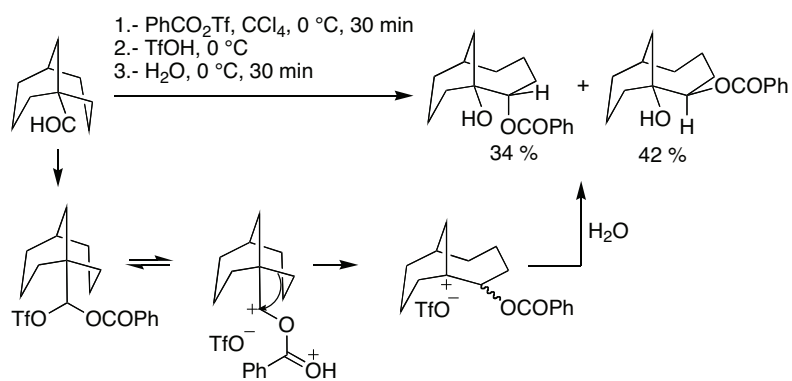
a) Expansión de anillo en sistemas de biciclo[3.3.1]nonano

La solvolisis de arenosulfonatos de biciclo[3.3.1]nona-1-ilmetilo en ácido fórmico, acético o trifluoroacético conduce a sistemas de biciclo[4.3.1]decano, a través de una transposición con expansión de anillo (esquema 1.31).⁵⁷



Esquema 1.31

En un proceso relacionado, se ha descrito que la reacción del biciclo[3.3.1]nonano-1-carbaldehído con triflato de benzoílo conduce a dos derivados de expansión de anillo diastereoisómeros, a través del mecanismo que se resume a continuación (esquema 1.32).⁵⁸



Esquema 1.32

⁵⁷ Graham, S. H.; Jonas, D. A. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 188.

⁵⁸ Takeuchi, K.; Ikai, K.; Yoshida, M.; Tsugeno, A. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5681.

1.3.3. REVISIÓN DE LOS MÉTODOS DE SÍNTESIS DE DERIVADOS DE BICICLO[n.3.1]ALCANO (n > 4)

Los derivados de biciclo[5.3.1]undecano han recibido una amplia atención debido a la presencia de este sistema en el taxol. Este trabajo ha sido revisado recientemente,⁵⁹ por lo que lo trataremos sólo de forma breve, y haciendo énfasis en los métodos basados en el empleo de reacciones dominó. Las síntesis de sistemas bicíclicos de tamaños superiores son mucho más escasas y en la mayor parte de los casos emplean las mismas estrategias que las descritas para los tamaños anteriormente estudiados. Este es el caso de las siguientes reacciones, ya comentadas:

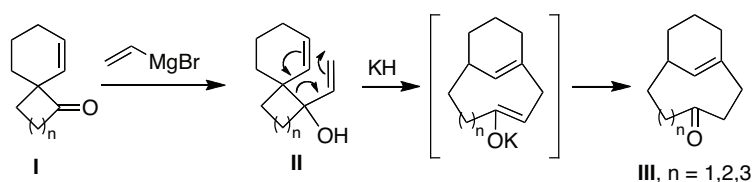
- Condensaciones aldólicas intramoleculares en medio ácido entre compuestos cabonílicos α,β -insaturados y β -cetoésteres cíclicos de diversos tamaños de ciclo.^{17,60}
- Alquilaciones intramoleculares en medio básico⁶¹ o vía enamina.⁶²
- Transformaciones basadas en procesos dominó Michael-aldol catalizados por fluoruros o fosfinas a partir de α -nitro-cetonas^{37,63,64,65} o de α -cianocetonas.^{66,67}
- Reacciones dominó Michael-aldol vía enamina.^{40b}
- Ciclaciones mediadas por paladio de ω -vinil silil enol éteres.⁴⁸

A continuación se describen algunos otros métodos, basados en estrategias sintéticas no mencionadas hasta el momento.

-
- ⁵⁹ Kingston, D. G. I.; Jagtap, P. G.; Yuan, H.; Samala, L. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* **2002**, 84, 53.
- ⁶⁰ Milenkov, B.; Stisse, M.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 2115.
- ⁶¹ Nelson, P.H.; Nelson, J.T. *Synthesis* **1991**, 192.
- ⁶² Salamote, S. G.; Dudley, G. B. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4443.
- ⁶³ Lorenzi-Riatsch, R. Wälchi; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 2177.
- ⁶⁴ Stanchev, S. and Hesse, M. *Helv. Chim. Acta*. **1987**, 70, 1389.
- ⁶⁵ Ognyanov, V. I. ; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta*, **1987**, 70, 1393.
- ⁶⁶ Yurdakul, A.; Gurtner, C.; Jung, E.-S.; Lorenzi-Riatsch, A.; Linden, A.; Guggisberg, A.; Bienz, S.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 1373.
- ⁶⁷ Aono, T.; Bieri, J. H.; Hesse, M.; Kostova, K.; Lorenzi-Riatsch, A.; Nakashita, Y.; Prewo, R. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1033.

1.3.3.1. Transposiciones de Cope oxi-aniónicas

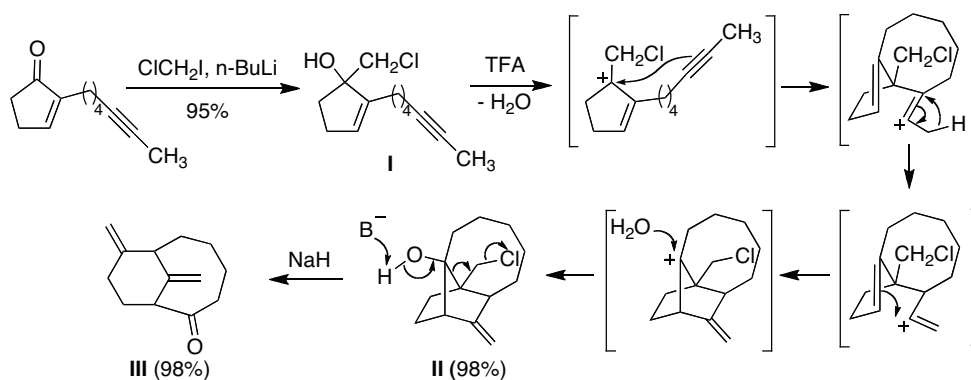
La reacción de las cetonas espiránicas **I** con magnesianos vinílicos conduce a los alcoholes **II**, que al ser tratados con hidruro potásico experimentan una transposición de Cope oxi-aniónica que conduce a los biciclos **III** (esquema 1.33).⁶⁸



Esquema 1.33

1.3.3.2. Fragmentación de sistemas tricíclicos

Se ha descrito recientemente una síntesis en dos pasos del derivado de 8,11-dimetilenbiciclo[5.3.1]undecan-2-ona **III** a partir de la ciclopentenona **I**. La primera etapa consiste en un proceso dominó catiónico que se inicia por el ataque del triple enlace de la cadena lateral al carbocatión generado a partir de la protonación del grupo hidroxilo de **I** y conduce al compuesto **II**. Una reacción de fragmentación aniónica de éste proporciona el sistema bicíclico, como se indica en el esquema 1.34.⁶⁹



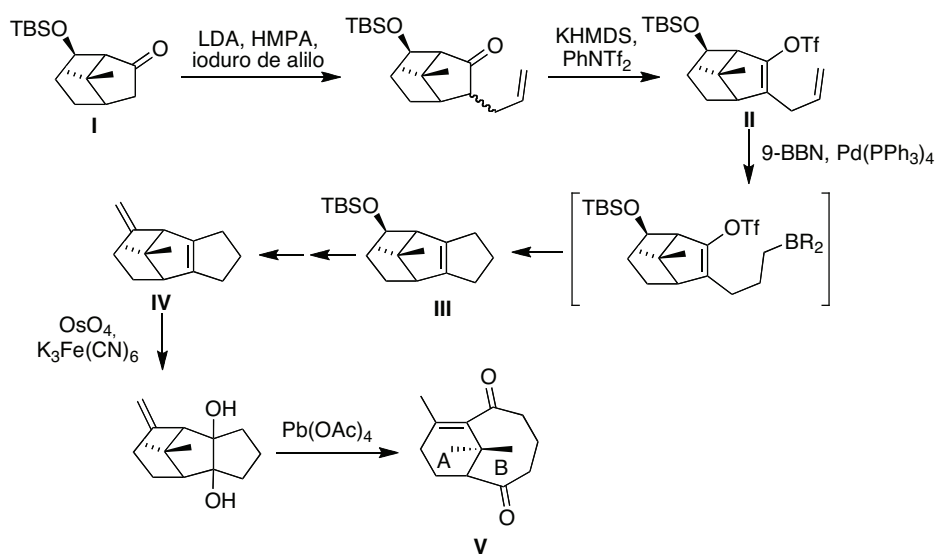
Esquema 1.34

⁶⁸ Levine, S. G.; McDaniel Jr., R. L. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2199.

⁶⁹ Gu, H.; Xu, W. M.; Kinstle, T. H. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6449.

1.3.3.4. Reacciones de expansión de anillo

Un método desarrollado para la construcción de los anillos A-B del esqueleto del taxol comienza con el biciclo **I**, que se transforma fácilmente en el triflato **II**. Éste experimenta posteriormente una reacción intramolecular de Suzuki para dar el alqueno **III**, que se transforma en **IV** por manipulación de grupos funcionales en condiciones convencionales. La dihidroxilación de **IV** seguida de ruptura oxidativa del diol proporciona, finalmente, el derivado de biciclo [5.3.1]undeceno **V** (esquema 1.35).⁷⁰



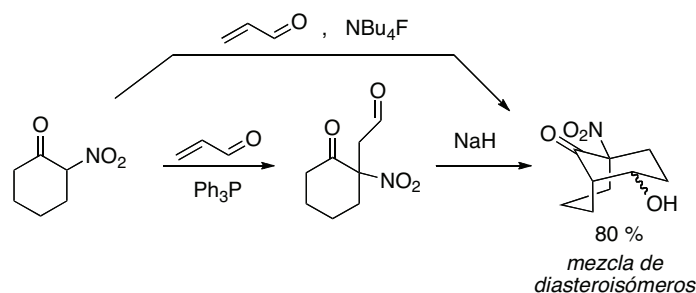
Esquema 1.35

⁷⁰ Shimada, Y.; Nakamura, M.; Suzuka, T.; Matsui, J.; Tatsumi, R.; Tsutsumi, K.; Morimoto, T.; Kurosawa, H.; Kakiuchi, K. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 1401.

1.3.4. RESUMEN DE LOS ANTECEDENTES DE SÍNTESIS DE DERIVADOS DE BICICLO[n.3.1]ALCANO A PARTIR DE α -NITROKETONAS CÍCLICAS

Por guardar una especial relación con los objetivos de nuestro trabajo, resumimos a continuación el trabajo del grupo de Hesse acerca de las reacciones de α -nitroketonas cíclicas y aldehídos α,β -insaturados.

El único biciclo que proviene de α -nitroketonas de tamaño pequeño descrito por Hesse es el 4-hidroxi-1-nitrobiciclo[3.3.1]octan-6-ona, obtenido como mezcla de diastereoisómeros en una reacción de adición de Michael-aldol por tratamiento de la α -nitrociclohexanona y la acroleína en presencia fluoruro de tetrabutilamonio como base. El empleo de otras bases en cetonas de este tamaño, como la trifenilfosfina, conduce únicamente al aducto de Michael y precisa de un tratamiento posterior con hidruro sódico para su ciclación al sistema bicíclico.³⁷



La aplicación de estas condiciones a α -nitrociclocetonas de tamaño superior (10, 12 y 13 eslabones) con metacroleína y crotonaldehído en presencia de bases como trifenilfosfina o tributilfosfina conduce nuevamente al aducto de Michael como etapa intermedia siendo necesario un tratamiento posterior para la obtención del compuesto ciclado, ya sea en medio básico (NaH , 60%) o ácido (gel de sílice durante la purificación por cromatografía del

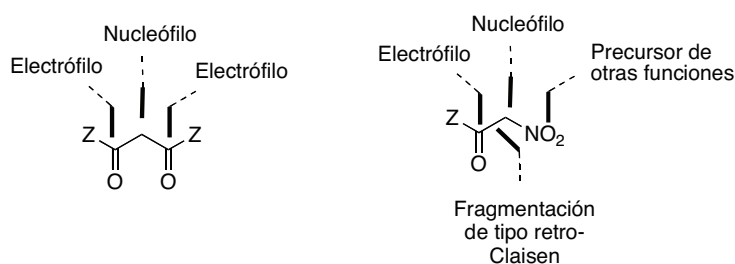
aducto de Michael). Sólo para el caso del crotonaldehído se ha descrito el producto de la reacción de Michael-aldol en un solo paso empleando Ph_3P con rendimientos del 60 % y con una muy pobre diastereoselección (mezclas de tres diastereoisómeros prácticamente a partes iguales) como intermedios en la síntesis de macrólidos y esencias como la muscona.^{63,64,71}

Como se indicará en el apartado de discusión de resultados de esta tesis, la aplicación de nuestras condiciones permite obtener en muchos casos uno solo de todos los posibles diastereoisómeros de las mezclas descritas por Hesse, con rendimientos superiores al 90% en una buena parte de las reacciones.

⁷¹ Bienz, S.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 2146.

2. OBJETIVOS

Una buena parte de las reacciones dominó aniónicas conocidas utilizan compuestos β -dicarbonílicos como material de partida. Existe actualmente interés en buscar reactivos alternativos a estos compuestos que, manteniendo su facilidad para generar aniones, proporcionen otros modos de reacción complementarios o alternativos. Un ejemplo de esta clase de reactivos son las α -nitroacetonas, cuyas principales características de reactividad se resumen en el esquema 2.1, y que están encontrando aplicaciones crecientes en síntesis orgánica.⁷²



Esquema 2.1

⁷² Algunas revisiones: (a) Fischer, R. H.; Witz, H. M. *Synthesis* **1980**, 261. (b) Ballini, R. *Synlett* **1999**, 1009. (c) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8971. (d) Ballini, R.; Barboni, L.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Arkivoc* **2006** (vi), 127. (e) Monografía sobre las aplicaciones sintéticas de los nitro derivados: Ono, N. *The nitro group in organic synthesis*. Wiley-VCH, 2001.

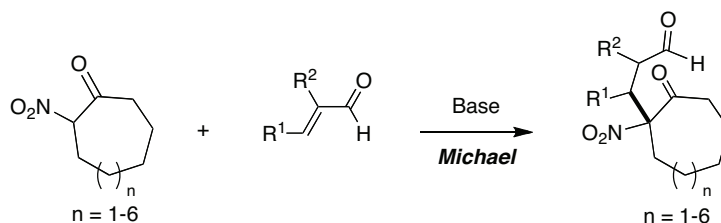
En nuestro caso, el interés intrínseco del desarrollo de nuevos procesos dominó, combinado con la peculiar reactividad de las α -nitroacetonas, nos ha inducido a iniciar un estudio destinado al desarrollo de nuevas metodologías sintéticas basadas en la participación de este tipo de compuestos en reacciones dominó aniónicas. Los objetivos concretos del presente trabajo pueden resumirse como sigue:

1. Desarrollo de un método general de síntesis de derivados de biciclo[n.3.1]alcano a partir de α -nitroacetonas cíclicas. El empleo de estos materiales de partida tiene la ventaja de proporcionar directamente una función nitrogenada en la posición cabeza de puente, que es una característica estructural de varios biciclos bioactivos, incluyendo la huperzina A⁷³ y la *N*-metilwelwistatina, en la que nuestro grupo tiene interés desde hace algunos años.²⁰ Cualquier tipo de manipulación que se haga sobre la estructura de este modelo natural debe tener en cuenta que la función nitrogenada (isotiocianato) presente en la cabeza de puente del sistema bicíclico formado por los anillos C y D parece ser de gran importancia para la actividad.

Los objetivos parciales relacionados con la preparación de sistemas bicíclicos son:

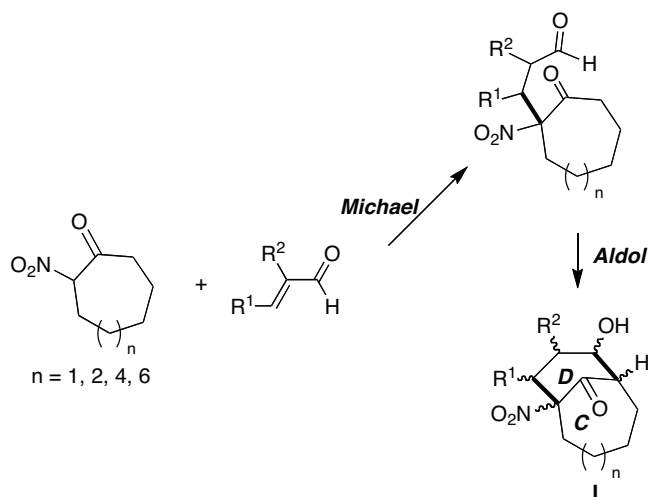
- a) Estudio de la reactividad de diversas α -nitroacetonas, entre las que se encuentra la 2-nitrocicloheptanona, precursora del anillo C en la estructura **I**, con aldehídos α,β -insaturados. En principio, el producto esperado es el de adición de Michael, aunque pueden esperarse complicaciones debidas a la facilidad con que las α -nitroacetonas pueden abrirse por reacción con bases, a través de procesos de tipo retro-Claisen (esquema 2.2).

⁷³ Bai, D. L.; Tang, X. C.; He, X. C. *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 355.



Esquema 2.2

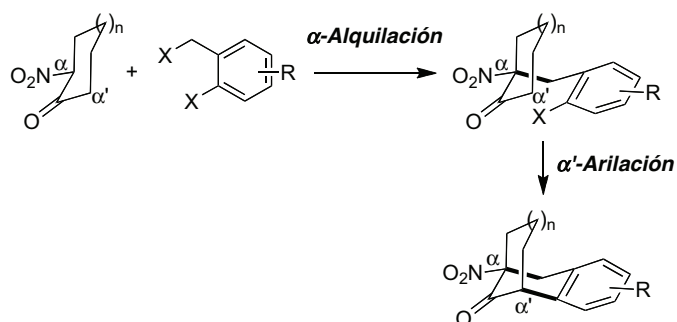
b) Preparación de derivados de 1-nitrobiciclo[4.3.1]decan-10-ona y análogos de mayor tamaño que responden a la estructura 1-nitrobiciclo[n.3.1]alcanona, como modelos del fragmento CD de la welwistatina. La preparación de estos compuestos se planteó, en principio, a través de la ciclación de los aductos de Michael mencionados en el apartado anterior por medio de procesos de adición aldólica. También nos planteamos la posibilidad de conseguir la síntesis de los sistemas bicíclicos en un solo paso, por medio de un proceso de tipo dominó que combine la adición de Michael y la adición aldólica (esquema 2.3).



Esquema 2.3

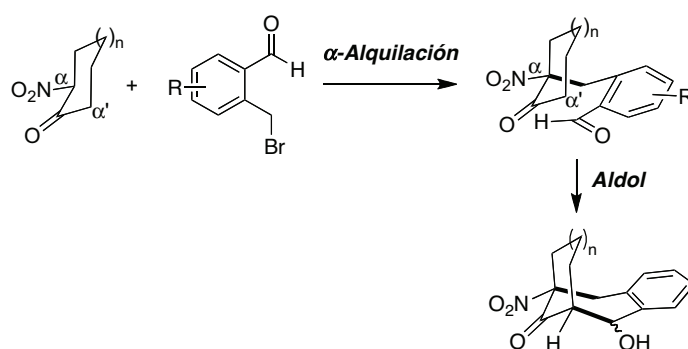
2. Estudio de las aplicaciones sintéticas de la combinación de procesos de α -alquilación de α -nitroketonas cíclicas con otros de α' -arilación catalizada

por paladio, con la finalidad de desarrollar un procedimiento para la síntesis de derivados benzo-fusionados de sistemas de biciclo[3.3.1]alcano.



Esquema 2.4

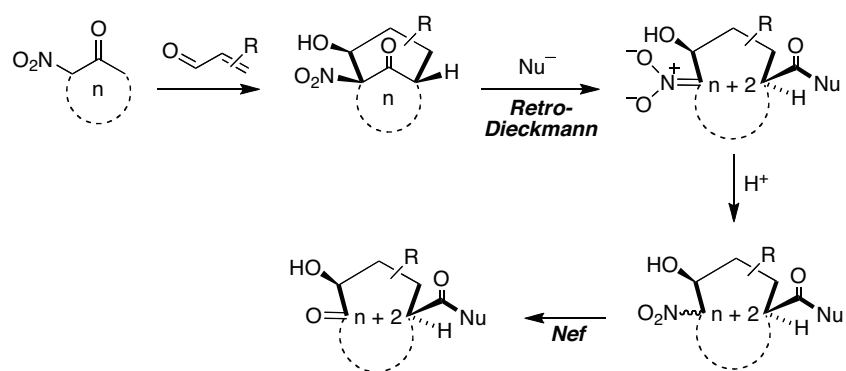
- Estudio de las aplicaciones sintéticas de la combinación de reacciones de α -alquilación de α -nitrocetonas cíclicas con adiciones aldólicas, con la finalidad de poner a punto un procedimiento para la síntesis de derivados benzo-fusionados de sistemas de biciclo[n.4.1]alcano (esquema 2.5). Extensión de este estudio a la investigación de las aplicaciones sintéticas de procesos aldol-aldol a partir de α -nitrocetonas cíclicas.



Esquema 2.5

- Desarrollo de métodos para la apertura por nucleófilos de los sistemas bicíclicos sintetizados previamente, basada en un proceso de tipo retro-Dieckmann fundamentado en la elevada estabilidad de los aniones nitronato,

como método de preparación de macrociclos. Combinación de este proceso con transformaciones posteriores del grupo nitro, como por ejemplo la reacción de Nef (esquema 2.6).

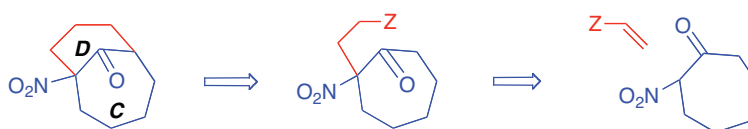


Esquema 2.6

**3. NUEVAS METODOLOGÍAS SINTÉTICAS
BASADAS EN LA REACCIÓN ENTRE 2-
NITROCICLOALCANONAS Y ALDEHÍDOS α,β -
INSATURADOS**

3.1.- INTRODUCCIÓN

Como se ha mencionado en el apartado de objetivos, consideramos inicialmente que una manera de incrementar nuestro control sobre el proceso de síntesis de los sistemas bicíclicos deseados podría basarse en llevar a cabo su síntesis en dos etapas, aislando el aducto de Michael inicial y estudiando posteriormente las condiciones adecuadas para su ciclación (esquema 3.1). En este apartado comentaremos nuestros estudios acerca de la primera etapa del proceso, la adición de Michael.



Esquema 3.1

3.2. SÍNTESIS DE 2-NITROCICLOALCANONAS DE PARTIDA

Las α -nitroacetonas son materiales de partida muy útiles en síntesis,⁷⁴ y han servido para la preparación de un gran número de estructuras de interés biológico, incluyendo espiroacetales,⁷⁵ β -nitroalcoholes,⁷⁶ β -aminoalcoholes⁷⁷ y otros compuestos polifuncionales.^{74b} El interés de estas aplicaciones ha llevado al desarrollo de varios métodos de síntesis de α -nitroacetonas, que se pueden resumir de la siguiente manera:⁷⁸

a) Nitración del acetato de enol procedente de la cetona de partida con ácido nítrico⁷⁹ o con nitrato de trifluoroacetilo.⁸⁰

b) Nitración de un silil enol éter procedente de la cetona de partida con especies nitrantes electrófilas, como el tetrafluoroborato de nitronio⁸¹ o el tetranitrometano.⁸²

c) Nitración del enolato de potasio procedente de la cetona de partida con nitrato de pentilo.⁸³

d) Tratamiento de cicloalquenos con nitrato de trimetilsililo y trióxido de cromo.⁸⁴

e) Métodos basados en ciclaciones intramoleculares de tipo Dieckmann.

⁷⁴ Algunas revisiones: (a) Fischer, R. H.; Witz, H. M. *Synthesis* **1980**, 261. (b) Ballini, R. *Synlett* **1999**, 1009. (c) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8971. (d) Monografía sobre las aplicaciones sintéticas de los nitro derivados: Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, 2001.

⁷⁵ (a) Rosini, G.; Ballini, R.; Marotta, E. *Tetrahedron* **1989**, 45, 5935. (b) Ballini, R.; Petrini, M.; Rosini, G. *Tetrahedron* **1990**, 46, 7531.

⁷⁶ Ballini, R.; Bosica, G.; Marcantoni, E.; Vita, P.; Bartoli, G. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5845.

⁷⁷ Barrett, A. G. M.; Spilling, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5733.

⁷⁸ Revisiones: (a) Fischer, R. H.; Weitz, H. M. *Synthesis* **1980**, 261. (b) Stach, H.; Hesse, M. *Tetrahedron* **1988**, 44, 1573. Ver también la referencia 74b.

⁷⁹ (a) Ozbal, H.; Zajac, W. W. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3082. (b) Ballini, R.; Sorrenti, P. *Org. Prep. Proc. Int.* **1984**, 16, 289.

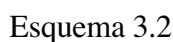
⁸⁰ Dampawan, P.; Zajac, W. W. *Synthesis* **1983**, 545.

⁸¹ (a) Dampawan, P.; Zajac, W. W. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1176. (b) Elfehail, F.; Dampawan, P.; Zajac, W. W. *Synth. Commun.* **1984**, 10, 929.

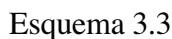
⁸² Rathore, R.; Lin, Z.; Kochi, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1859.

⁸³ Elfehail, F. E.; Zajac, W. W. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5151.

⁸⁴ Venkat Ram Reddy, M.; Kumareswaran, R.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7149.

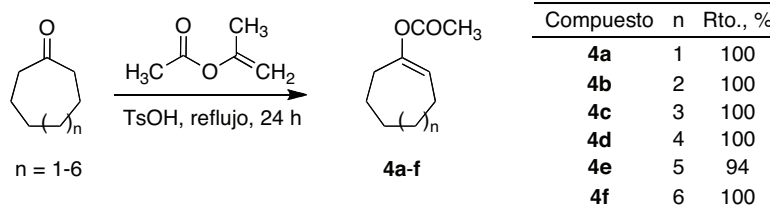
hidrólisis y descaboxilación (esquema 3.2).⁸⁵

descritas en la bibliografía (esquema 3.3).⁸⁶



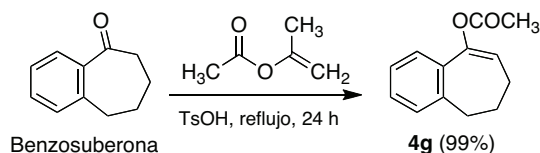
presencia de una traza de ácido *p*-toluenosulfónico.

⁸⁶ Hunger, J.; Wolff, C.; Tochtermann, W.; Peters, E.-M.; Peters, K.; Georg, H.; von Schering, H. G. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 2722.



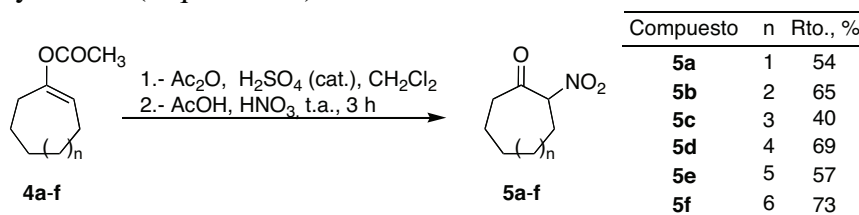
Esquema 3.4

Elegimos la benzosuberona y la 2,2-dimetilcicloheptanona como ejemplos de cetonas cíclicas carentes de hidrógenos en una de las posiciones α respecto al carbonilo, para estudiar las adiciones de electrófilos de Michael sobre la mayor variedad posible de nitrocetonas cíclicas. Así, el tratamiento de la benzosuberona en las condiciones aplicadas al resto de las ciclooctanonas permitió aislar el acetato de enol con excelente rendimiento (esquema 3.5). Sin embargo, en el caso de la 2,2-dimetilcicloheptanona no hemos obtenido, hasta el momento, el éster de enol necesario para su posterior nitración.



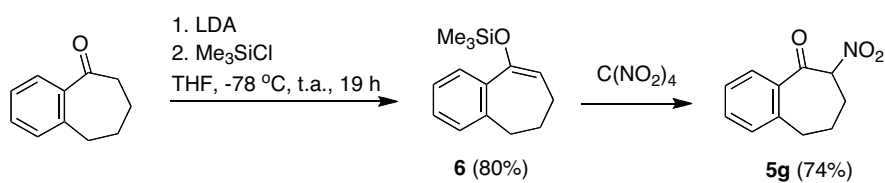
Esquema 3.5

En un segundo paso, los ésteres de enol se trataron con nitrato de acetilo, generado *in situ* a partir de ácido nítrico y una mezcla de anhídrido acético y ácido acético, en presencia de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico, obteniéndose las α -nitrocetonas con rendimientos globales entre el 40% y el 73% (esquema 3.6).



Esquema 3.6

La reacción de nitración del acetato de enol de la suberona (**4g**) no condujo al derivado esperado, por lo que decidimos intentar nitrar la suberona empleando tetranitrometano⁸² como agente nitrante. El uso de este reactivo requiere partir del sililenoléter derivado de la suberona, que se obtiene con buen rendimiento por tratamiento con LDA seguido de cloruro de trimetilsililo, y permite acceder al compuesto nitrado con buen rendimiento, como se indica en el esquema 3.7.



Esquema 3.7

3.3. EMPLEO DE AGUA COMO MEDIO DE REACCIÓN EN ADICIONES DE MICHAEL: MÉTODOS DE SÍNTESIS DE BAJO IMPACTO AMBIENTAL

3.3.1. Introducción

En estudios iniciales realizados con la α -nitrocicloheptanona, encontramos dificultades para llevar a cabo las reacciones de Michael deseadas. En el caso de las cetonas cíclicas con un grupo α -etoxicarbonilo, la base recomendada por otros investigadores para este tipo de reacciones de Michael es el carbonato potásico en acetona.⁸⁷ Sin embargo, estas condiciones y otras muchas que ensayamos resultaron fallidas a causa de la precipitación del compuesto de partida, en forma del nitronato sódico o potásico. Esta sal resultó ser insoluble en la mayor parte de los medios de reacción.

El empleo de agua como medio de reacción en reacciones orgánicas está recibiendo cada vez más atención promovida principalmente por los beneficios medioambientales que conlleva,⁸⁸⁻⁸⁹ que permiten considerar su empleo dentro de la "química verde". Debido al interés sintético de la reacción de Michael, uno de los procesos más utilizados para la formación de enlaces carbono-carbono, se han descrito algunas condiciones que permiten llevarla a cabo en agua, aunque su generalidad es limitada. En lo que se refiere a reacciones

⁸⁷ Ver, por ejemplo: a) Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G. P. *Synthesis* **1973**, 316; b) Ouvrard, N.; Rodriguez, J.; Santelli, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1651; c) Miesch, M.; Mislin, G.; Franck-Neumann, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6873.

⁸⁸ (a) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2023. (b) Chan, T. H.; Li, C.-J. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1181. (c) Lubineau, A.; Augé, J.; Queneau, Y. *Synthesis* **1994**, 741. (d) Li, C.-J.; Chan, T.H. *Organic Reactions in Aqueous Media*; Wiley: New York, 1997. (e) Grieco, P.A., Ed.; *Organic Synthesis in Water*; Blacky Academic and Professional: London, 1998. (f) Lubineau, A.; Augé, J., en *Modern Solvents in Organic Synthesis, Topics in Current Chemistry*, Knochel, P., Ed.; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **1999**, 206, 1.

⁸⁹ (a) Ribe, S.; Wipf, P. *Chem. Commun.* **2001**, 299. (b) Ludwig, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 1808. (c) Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3275.

catalizadas por ácidos de Lewis, el grupo de Feringa ha descrito que el triflato de iterbio (III) cataliza la reacción entre α -nitroésteres y acroleína o derivados de la metil vinil cetona,⁹⁰ y el de Kobayashi ha desarrollado la reacción entre β -cetoésteres y enonas en presencia de algunos ácidos de Lewis estables en medio acuoso, especialmente el tris(dodecilsulfato) de escandio.⁹¹ A pesar de que la catálisis tradicional de las reacciones de Michael es la básica,⁹² la posibilidad de utilizar bases en medio acuoso como catalizadores de este tipo de reacciones se ha empezado a estudiar sólo muy recientemente. Así, Uozomi ha empleado hidróxidos de amonio cuaternarios soportados sobre resinas para catalizar adiciones de Michael de β -cetoésteres⁹³ y Rodríguez ha descrito un proceso más general, en el que se emplean bases voluminosas derivadas de fosfazenos para promover la reacción en medio acuoso entre β -cetoésteres y aldehídos, cetonas, ésteres y nitrilos α , β -insaturados.⁹⁴

⁹⁰ Keller, E.; Feringa, B. L. *Synlett* **1997**, 842.

⁹¹ Mori, Y.; Kakumoto, K.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 41, 3107.

⁹² (a) Bergman, E. D.; Ginsburg, D.; Pappo, R. *Org. React.* **1959**, 10, 179. (b) Jung, M. E. en Semmelhack, M. F. (ed.) *Comprehensive Organic Synthesis* (Trost, B. M.; Fleming, I. editores generales), vol. 4., pp. 1-67. Pergamon Press, 1991.

⁹³ Shibatomi, K.; Nakahashi, T.; Uozomi, Y. *Synlett* **2000**, 1643.

⁹⁴ Bensa, D.; Brunel, J.-M.; Buono, G.; Rodríguez, J. *Synlett* **2001**, 715.

3.3.2. Reacciones de Michael de 2-nitrocicloalcanonas en agua.

En el caso de las α -nitroacetonas, el mayor problema relacionado con el empleo de catálisis básica radica en que su apertura por nucleófilos en procesos de tipo retro-Claisen es sumamente fácil, ya que genera aniones estabilizados por un grupo nitro. De hecho, algunas de las aplicaciones más recientes de los aductos de Michael de α -nitroacetonas se basan en provocar *in situ* este tipo de apertura.⁹⁵ Por este motivo, las reacciones de tipo Michael que se han llevado a cabo en estos sustratos han utilizado disolventes orgánicos, empleando aminas o fosfinas como catalizadores.⁹⁶ También se ha propuesto el empleo de alúmina básica como catalizador ya sea suspendida en éter⁹⁷ o bien en ausencia de disolvente.⁹⁸ Estas dificultades pueden ser la causa por la que, hasta la fecha, no se hubiera realizado un estudio sistemático de la reacción de Michael de α -nitroacetonas.

A causa de estas dificultades potenciales, realizamos nuestros ensayos iniciales con la 2-nitrocicloheptanona **5a** en condiciones similares a las de Feringa, empleando triflato de iterbio como catalizador. Como se muestra en el esquema 3.8, la reacción entre el compuesto **5a** y la metil vinil cetona en estas condiciones fue muy lenta, e incluso tras tres días de reacción se recuperó un 49 % del material de partida **5a**, obteniéndose únicamente un 35 % del compuesto **7** deseado. Además, se aisló un compuesto abierto (47 %, calculado a partir de la metil vinil cetona), procedente de una reacción hetero

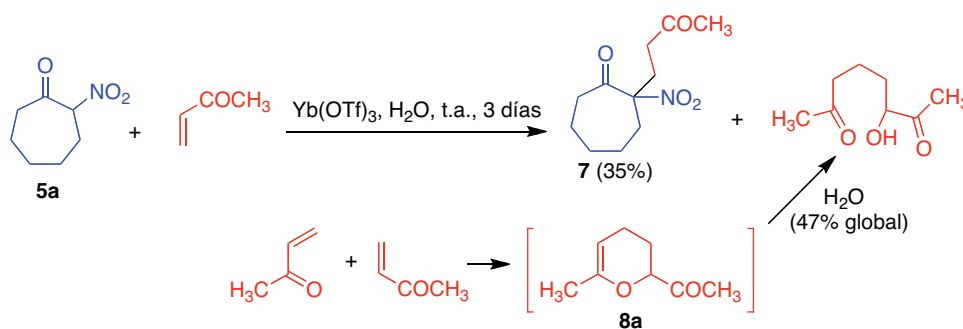
⁹⁵ (a) Ballini, R.; Papa, F.; Abate, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 87; (b) Ballini, R.; Barboni, L.; Bosica, G. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6261. (c) Ballini, R.; Barboni, L.; Bosica, G.; Filippone, P.; Peretti, S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4095.

⁹⁶ (a) Cookson, R. C.; Ray, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3521. (b) Ballini, R.; Petrini, M.; Polzonetti, V. *Synthesis* **1992**, 355. (c) Ballini, R.; Bosica, G.; Gigli, F. *Tetrahedron* **1998**, 54, 7573. (d) Ballini, R.; Barboni, L.; Bosica, L.; Fiorini, D. *Synthesis* **2002**, 2725.

⁹⁷ (a) Rosini, G.; Ballini, R.; Marotta, E. *Tetrahedron* **1989**, 45, 5935. (b) Ballini, R.; Petrini, M.; Rosini, G. *Tetrahedron* **1990**, 46, 7531.

⁹⁸ Rosini, G.; Marotta, E. *Synthesis* **1986**, 237.

Diels-Alder de dos moléculas de metil vinil cetona para dar un derivado de dihidropirano **8a**, no aislado, que después se hidroliza.⁹⁹



Esquema 3.8

En vista de que este resultado permitía concluir que era posible realizar reacciones de Michael de α -nitrocetonas en agua en presencia de ácidos de Lewis, nos planteamos que quizá la acidez del agrupamiento α -nitrocarbonilo podría ser suficiente para catalizar la reacción. Por tanto, decidimos ensayar algunas reacciones de Michael empleando agua como medio de reacción, sin adición de catalizador alguno.¹⁰⁰⁻¹⁰¹ En efecto, estas condiciones permitieron la adición de Michael del compuesto **5a** a metil vinil cetona, etil vinil cetona y acroleína, dando lugar, respectivamente, a los compuestos **7**, **9** y **10** con excelentes rendimientos y sin formación del derivado de cadena abierta (esquema 3.9 y tabla 3.1, entradas 1-3). Para investigar la generalidad de estas condiciones, estudiamos también la preparación de aductos de Michael de otras α -nitrocicloalcanonas. Así, el tratamiento de α -nitrociclooctanona (**5b**),

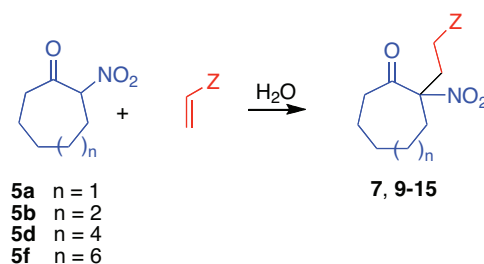
⁹⁹ Se ha descrito el aislamiento del compuesto de hidrólisis de **8a** en reacciones de Michael en medios acuosos micelares, aunque las condiciones de reacción son mucho más enérgicas (70 °C, 7 días, para dar un 24 % de rendimiento). Bassetti, M.; Cerichelli, G.; Floris, B. *Gazz. Chim. Ital.* **1991**, *121*, 527. Sin embargo, la interpretación dada en esta referencia bibliográfica a la formación de este compuesto es distinta de la propuesta por nosotros.

¹⁰⁰ Se conocen algunos ejemplos de una reactividad de este tipo en compuestos 1,3-dicarbonílicos. Ver, por ejemplo: Crispin, D. J.; Vanstone, A. E.; Whitehurst, J. S. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 10.

¹⁰¹ Tanto este estudio como el descrito en el apartado 3.4 son continuación de un trabajo previo: Miranda, S. Tesis doctoral, Universidad Complutense, 2003.

α -nitrociclododecanona (**5d**) y α -nitrociclododecanona (**5f**) con metil vinil cetona o acroleína dio lugar a los compuestos **11-14**, de nuevo con excelentes rendimientos (entradas 4-7), aunque las nitroketonas de mayor peso molecular, especialmente **5f**, fueron menos reactivas debido a su baja solubilidad acuosa. De hecho, la reacción de este compuesto con acroleína falló en las condiciones indicadas anteriormente y la obtención del aducto **14** requirió la adición al medio de un tensoactivo catiónico, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), y tiempos de reacción más largos (entrada 7).

Los intentos de extender esta metodología a otros aceptores de Michael menos reactivos no tuvieron tanto éxito. Por ejemplo, el tratamiento de la 2-nitrocicloheptanona con acrilato de metilo dio sólo un rendimiento del 30 %



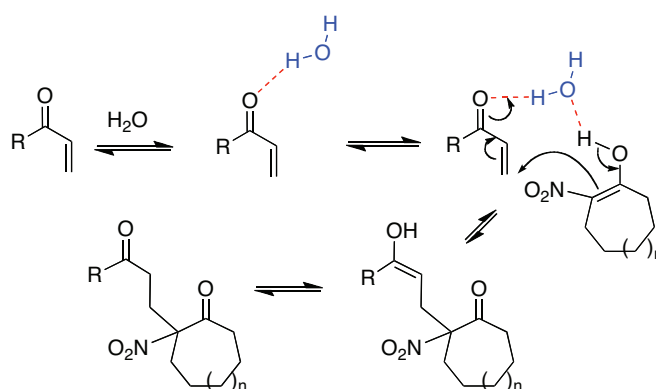
Esquema 3.9

Tabla 3.1. Resultados de las adiciones de Michael a α -nitrocicloalcanonas en agua.

Entrada	Z	n	Producto	Condiciones	Rto, %
1	COCH ₃	1	7	t.a., 4 días	93
2	COCH ₂ CH ₃	1	9	t.a., 4 días	85
3	CHO	1	10	t.a., 8 h	85
4	COCH ₃	2	11	t.a., 4 días	98
5	CHO	2	12	t.a., 14 h	99
6	CHO	4	13	t.a., 37 h	99
7	CHO	6	14	CTAB (10%), t.a., 5 días	99
8	CO ₂ CH ₃	1	15	t.a., 7 días	30
9	CO ₂ CH ₃	1	15	reflujo, 1 día	40

del compuesto **15**, después de 7 días a temperatura ambiente (entrada 8), resultado que mejoró ligeramente al llevar a cabo la reacción durante un día a reflujo (40 % de rendimiento, entrada 9).

Puede suponerse que, además de actuar como disolvente, el agua desempeña un papel de activación de las dos especies implicadas en la reacción.¹⁰² Por una parte, la formación inicial de un enlace de hidrógeno entre el grupo carbonilo y una molécula de agua debe incrementar la electrofilia del carbono β del compuesto carbonílico α,β -insaturado. Por otra, la formación de un enlace de hidrógeno entre una molécula de agua y el hidroxilo del tautómero enol de la α -nitro cetona debe incrementar la nucleofilia de éste, a la vez que contribuye a acercar ambas especies (esquema 3.10).

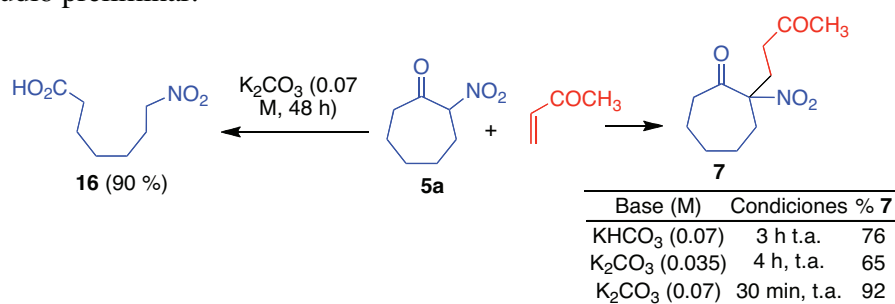


Esquema 3.10

A pesar de sus ventajas, el prolongado tiempo de reacción necesario en el caso de las cetonas α,β -insaturadas y los bajos rendimientos obtenidos con ésteres α,β -insaturados hacía poco práctico el uso sólo de agua como medio de reacción en estos casos, por lo que, a pesar de los inconvenientes potenciales ya citados, nos planteamos el empleo de catálisis básica. La bibliografía contenía algunos resultados que indicaban la posibilidad de

¹⁰² Propuesta previa similar: Khatik, G. L.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2433.

generar aniones de nitroalcanos en disoluciones acuosas de hidróxido sódico (generalmente, en presencia de tensoactivos catiónicos),^{103,104} lo que nos indujo a intentar la reacción entre **5a** y la metil vinil cetona en condiciones similares. Sin embargo, se obtuvo una mezcla compleja donde únicamente pudo identificarse el compuesto **16**,¹⁰⁵ procedente de la apertura de **5a** por el anión hidróxido. Cuando se utilizó carbonato potásico acuoso a tiempos prolongados, **16** fue también el único producto que obtuvimos. Decidimos, sin embargo, ensayar diversas bases acuosas a bajas concentraciones y varios tiempos de reacción, encontrando finalmente que el empleo de carbonato potásico permitía aislar el producto deseado (compuesto **7**). Tras un laborioso estudio destinado a establecer las condiciones óptimas de reacción, concluimos que, en el caso de la metil vinil cetona, éstas correspondían al empleo de carbonato potásico 0,07 M a temperatura ambiente durante 30 min, siendo en estas condiciones el rendimiento obtenido del 92 %. En el esquema 3.11 se recogen algunos resultados representativos obtenidos durante este estudio preliminar.



Esquema 3.11

Las condiciones óptimas determinadas en la síntesis del compuesto modelo **7** se aplicaron a una serie bastante amplia de aceptores de Michael, incluyendo cetonas, aldehídos, ésteres, nitrilos y sulfonas α,β -insaturadas.

¹⁰³ (a) Ballini, R.; Bosica, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 44, 8027; (b) Ballini, R.; Bosica, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 355.

¹⁰⁴ Ballini, R.; Bosica, G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 425.

¹⁰⁵ Ballini, R.; Papa, F.; Abate, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 87.

Inicialmente se investigaron algunas reacciones de la α -nitrocicloheptanona, obteniéndose los compuestos **9**, **10**, **15**, **17** y **18** (tabla 3.2). Es interesante destacar que, en el caso de cetonas α,β -insaturadas (entrada 1), se pudo llevar a cabo la reacción con excelentes rendimientos y tiempos de reacción cortos, en presencia de pequeñas cantidades de base. Sin embargo, en la reacción con acroleína, el rendimiento en condiciones básicas fue claramente inferior al obtenido en agua, debido a la formación de productos que provienen de la apertura del anillo (entrada 2) y sólo se obtuvo un ligero aumento de rendimiento en el caso del acrilato de metilo (entrada 3). En algunas de las reacciones fue beneficiosa la adición de bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), que permitió incrementar los rendimientos por aumentar la solubilidad en agua de los compuestos α,β -insaturados utilizados (entradas 4 y 5).

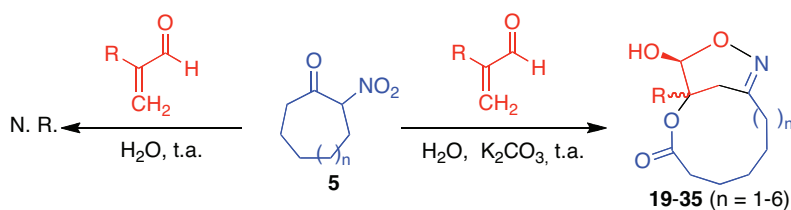
Tabla 3.2. Adiciones de Michael de la α -nitrocicloheptanona en agua básica.

Reaction scheme: 2-nitrocycloheptanone (**5a**) + α,β -unsaturated compound (**Z**) $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{0.07 \text{ M K}_2\text{CO}_3}$ 2-nitro-2-(**Z**-substituted)cycloheptanone

Entrada	Z	Producto	Condiciones	Rto, %
1	COCH ₂ CH ₃	9	t.a., 1 h	80
2	CHO	10	t.a., 30 min	55
3	CO ₂ CH ₃	15	t.a., 45 min	49
4	CN	17	t.a., CTAB (10%), 3 h	60
5	SO ₂ C ₆ H ₅	18	t.a., CTAB (10%), 3 h	77

3.4. APLICACIONES SINTÉTICAS DE LA REACCIÓN EN MEDIO ACUOSO ENTRE α -NITROCICLOALCANONAS Y ALDEHÍDOS α,β -INSATURADOS SUSTITUIDOS EN 2: SÍNTESIS DE MACROLACTONAS BICÍCLICAS A TRAVÉS DE UN NUEVO PROCESO DOMINÓ ANIÓNICO

Cuando estudiamos la reacción de α -nitrocicloheptanona o α -nitroacetonas cíclicas de tamaño superior con algunos aldehídos insaturados sustituidos en 2, no observamos reacción en ausencia de catálisis, pero en presencia de base obtuvimos al resultado inesperado que se refleja en el esquema 3.12 y en la tabla 3.3, que consiste en el aislamiento de los sistemas bicíclicos **19-35**. Como se observa en la tabla 3.3, la reacción es muy versátil en cuanto al tamaño del compuesto de partida y puede aplicarse a la obtención de lactonas funcionalizadas con tamaños de ciclo diversos, permitiendo obtener de forma eficiente ciclos de entre 10 y 15 miembros, lo que es poco habitual entre los métodos de macrolactonización conocidos. La reacción fue estereoselectiva y, dependiendo del tamaño de ciclo, las lactonas **19-35** se aislaron como mezcla de diastereoisómeros en ciclos de menor tamaño (10 y 11 miembros) o como un isómero único en los ciclos de tamaño superior y con número impar de átomos (13 y 15 miembros). Un tratamiento prolongado de la mezcla de diastereoisómeros del compuesto **22** con una base (DBU, THF, t.a., 24 h) no altera la relación entre ellos.



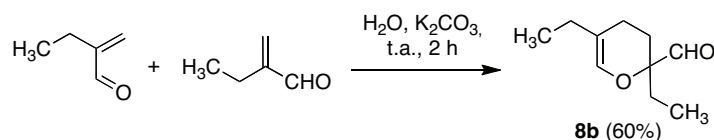
Esquema 3.12

Tabla 3.3. Preparación de macrolactonas bicíclicas a partir de α -nitroacetonas

Compuesto	n	R	Tiempo, h	Tamaño de anillo	Rto, %	Relación de diastereoisómeros
19	1	CH ₃	1	10	95	4 : 1
20	1	C ₂ H ₅	1	10	89	3 : 1
21	1	C ₄ H ₉	1	10	30	2,5 : 1
22	2	CH ₃	1,5	11	51	3 : 1
23	2	C ₂ H ₅	1,5	11	57	4 : 1
24	2	C ₄ H ₉	2,5	11	85	Diastereoisómero único
25	3	CH ₃	1,5	12	75	10:1
26	3	C ₂ H ₅	2	12	87	10:1
27	3	C ₄ H ₉	5	12	48	5:1
28	4	CH ₃	2,5	13	57	Diastereoisómero único
29	4	C ₂ H ₅	4	13	66	Diastereoisómero único
30	4	C ₄ H ₉	6	13	31	Diastereoisómero único
31	5	CH ₃	3	14	73	10:1
32	5	C ₂ H ₅	24	14	65	8:1
33	6	CH ₃	5	15	52	Diastereoisómero único
34	6	C ₂ H ₅	5	15	53	Diastereoisómero único
35	6	C ₄ H ₉	5	15	28	Diastereoisómero único*

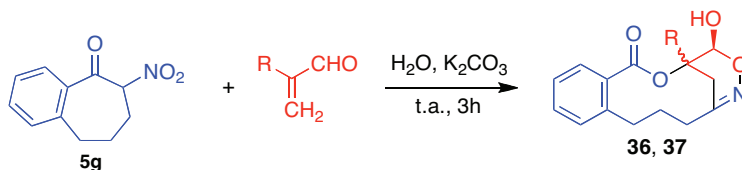
*Reacción llevada a cabo en presencia de un 10% de CTAB.

Por el contrario, la reacción entre la α -nitrociclohexanona y la 2-etilacroleína en agua básica condujo sólo a una traza de la macrolactona correspondiente, que no se pudo aislar, junto con una mezcla compleja de compuestos procedentes de adiciones de Michael y reacciones de apertura de tipo retro-Dieckmann. El único producto que se pudo aislar en esta reacción fue el derivado de pirano **8b**, que procede de una reacción de Diels-Alder entre dos moléculas de la acroleína de partida (esquema 3.13).



Esquema 3.13

Con objeto de ampliar la utilidad sintética de esta reacción, se aplicaron las mismas condiciones al α -nitroderivado de la benzosuberona (**5g**), obteniéndose en este caso las correspondientes macrolactonas fusionadas **36** y **37** como mezcla de diastereoisómeros con rendimientos del 52 % para la reacción con metacroleína y del 68 % para la que parte de 2-etilacroleína (esquema 3.14).



Esquema 3.14

Tabla 3.4. Preparación de macrolactonas bicíclicas fusionadas

Compuesto	R	Rto, %	Relación de diastereoisómeros
36	CH_3	68	1,6 : 1
36	C_2H_5	52	1,2 : 1

La preparación de los compuestos **19-37** resulta interesante por varios motivos. Es especialmente importante la posibilidad de sintetizar ciclos de tamaño intermedio,¹⁰⁶ ya que la creación de sistemas de este tamaño es normalmente difícil porque existen en una conformación en la que la presencia de enlaces C-H eclipsados conduce a tensión torsional. También es destacable la facilidad con que se obtienen anillos de 13 y 15 eslabones, ya que los macrociclos con un número impar de átomos nunca están totalmente libres de

¹⁰⁶ Normalmente se consideran ciclos de tamaño intermedio los de 8-11 miembros y macrociclos los de más de 12.

tensión angular, a diferencia de los de número par.¹⁰⁷ Mencionaremos también que los compuestos **19-37** pueden considerarse como lactonas procedentes de un alcohol terciario, que son difíciles de obtener por los métodos de lactonización conocidos.¹⁰⁸ Una última característica estructural interesante de estos compuestos es el sistema de 6-hidroxi-1,2-oxazina, que apenas se conocía en la bibliografía.¹⁰⁹

El estudio estructural de los compuestos **19-37** se llevó a cabo principalmente sobre el etil derivado **20**. Los datos de análisis elemental y el espectro de masas indicaban una fórmula molecular $C_{12}H_{19}NO_4$, correspondiente a la suma de las dos moléculas de partida. Sin embargo, los datos espectroscópicos no correspondían al aducto de Michael, ya que no se observaban ni las absorciones características del grupo nitro en el espectro infrarrojo ni un grupo carbonilo de cetona ni de aldehído en el de ^{13}C -RMN, pero sí señales que parecían demostrar la existencia de un grupo éster (carbonilo a 175,3 ppm en ^{13}C -RMN) y un hidroxilo (singlete ancho deuterable a 4,9 ppm en 1H -RMN). Además, la duplicidad de señales tanto en el espectro de 1H - como en el de ^{13}C -RMN sugerían la presencia de una pareja de diastereoisómeros, y por tanto la existencia de dos estereocentros. Esta observación, junto con la rigidez deducida de la observación de un sistema AB para dos protones geminales en el espectro de 1H -RMN, sugerían un sistema bicíclico, aunque no fue posible precisar completamente su estructura por análisis de los datos espectroscópicos. Afortunadamente, tras varios ensayos infructuosos, fue posible obtener, por recristalización en agua,

¹⁰⁷ (a) Dale, J. J. *Chem. Soc.* **1963**, 23. (b) Dale, J. *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 1115. (c) Frank, A. T.; Farina, S.; Sawwan, N.; Wauchope, O. R.; Qi, M.; Brzostowska, E. M.; Chan, W.; Grasso, F. W.; Haberfield, P.; Greer, A. *Mol. Divers.* **2007**, *11*, 115.

¹⁰⁸ Bailey, S. J.; Thomas, E. J.; Vather, S. M.; Walli, J. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 851.

¹⁰⁹ Las únicas preparaciones previas de este sistemas heterocíclicos que hemos encontrado en la bibliografía son: (a) Hunt, R.; Reid, S. T.; Taylor, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2861. (b) Hegazi, S.; Titouani, S. L.; Soufiaoui, M.; Tahdi, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10793. (c) Sparks, S.M.; Chow, C. P.; Zhu, L.; Shea, K. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3025.

un monocristal del compuesto **20**, que permitió su estudio por difracción de rayos X (figura 3.1). Este estudio permitió también establecer que el producto mayoritario tiene el hidroxilo y el grupo alquilo en disposición *cis*, lo cual no había podido determinarse de forma inequívoca mediante experimentos NOE de diferencia.

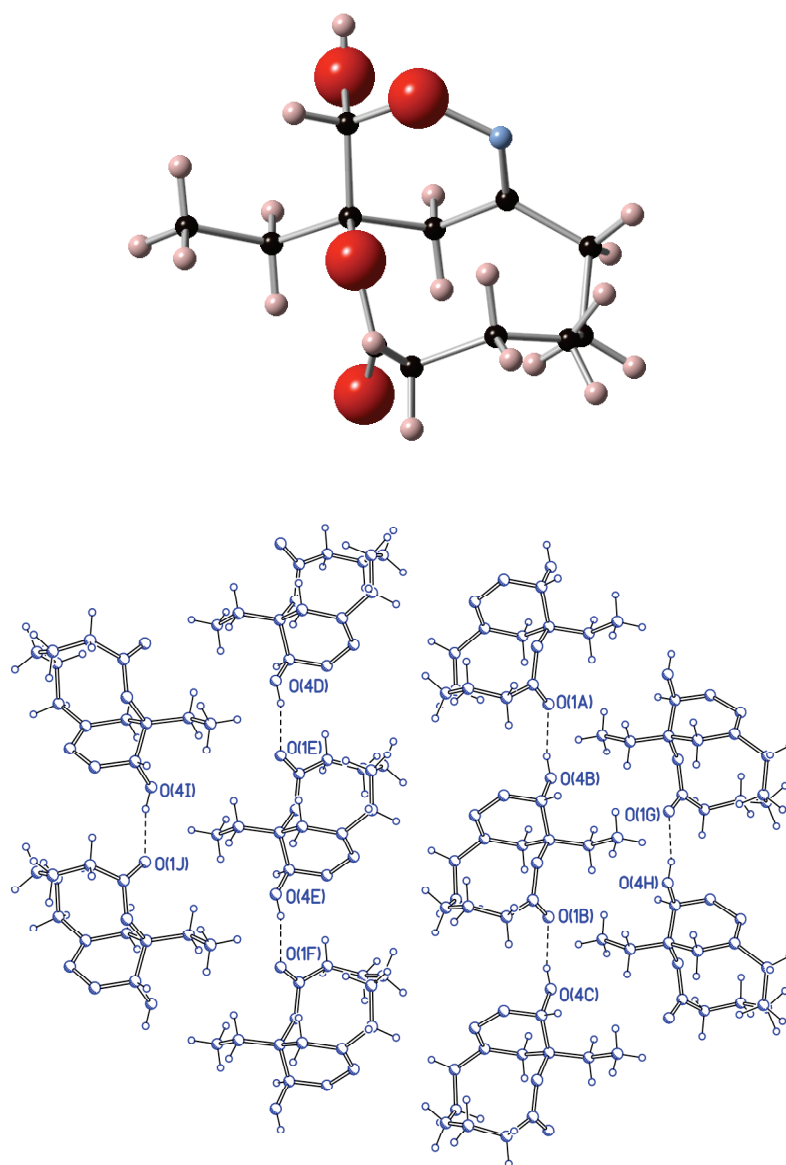
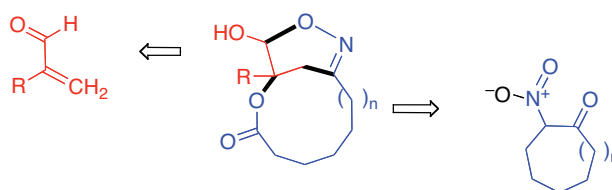


Figura 3.1

En el esquema 3.15 se resume el origen de cada uno de los átomos de los sistemas de macrolactona, indicándose la parte procedente de la α -nitroacetona y del aldehído α,β -insaturado y resaltándose los enlaces de nueva creación. Aunque existen antecedentes de reacciones en las que tiene lugar la formación de un sistema de macrolactona por incorporación de una cadena lateral de un aducto de Michael en α -nitroacetonas,^{78b,110-111} no hemos encontrado precedentes de una reorganización del tipo del que describimos aquí. En cualquier caso, el mecanismo que se proponga para explicar la formación de los compuestos **19-37** no debe incluir una reacción de macrolactonización por esterificación, ya que estos procesos normalmente son difíciles y van acompañados de reacciones de dimerización, especialmente cuando suponen la formación de ciclos de tamaño medio.¹¹¹



Esquema 3.15

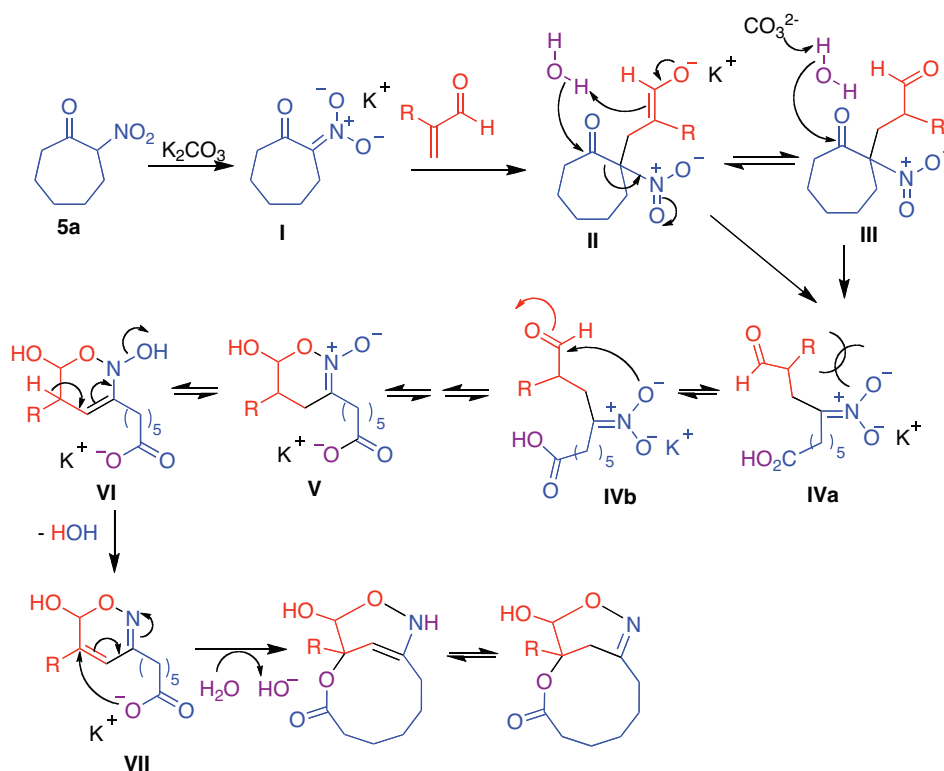
Nuestra interpretación inicial¹¹² del mecanismo de formación de los compuestos **19-37** se resume en el esquema 3.16, para el caso de la α -nitrocicloheptanona, y supone una transformación dominó que comprende seis reacciones consecutivas a partir del anión de la nitroacetona de partida. Así, propusimos que el anión **II**, procedente de la adición de Michael inicial, evoluciona a **IV** por apertura de tipo retro-Claisen, con participación de un anión hidróxido generado en la protonación de la estructura de enolato por una molécula de agua o bien por desprotonación de una molécula de agua por

¹¹⁰ Yurdakul, A.; Gurtner, C.; Jung, E.-S.; Lorenzi-Riatsch, A.; Linden, A.; Guggisberg, A.; Bienz, S.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1373.

¹¹¹ Revisión de la formación de lactonas de tamaño intermedio: Hesse, M. *Ring Enlargement in Organic Chemistry*, p. 145. VCH, 1991.

¹¹² Giorgi, G.; Miranda, S.; López-Alvarado, P.; Avendaño, C.; Rodríguez, J.; Menéndez, J. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2197.

un anión carbonato. La ciclación intramolecular de **IV** por ataque del oxígeno del nitronato sobre el grupo aldehído requiere la existencia de la conformación **IVb**, que podría estar favorecida por interacciones repulsivas entre el nitronato y el grupo alquilo R en **IVa**, y conduciría al *N*-óxido de 1,2-oxazina **V**,¹¹³ que por tautomería a **VI** seguida de eliminación de una molécula de agua originaría el compuesto **VII**. Una adición conjugada intramolecular del grupo carboxilato en **VII** sobre el sistema de imina α,β -insaturado del anillo de oxazina conduce a los productos observados⁷, donde el ataque nucleófilo se produce desde el lado opuesto al hidroxilo hemiacetalico, que se dispone axialmente con respecto al oxígeno de oxazina debido al efecto anomérico. La precipitación de estas lactonas en el medio acuoso de reacción ayuda



Esquema 3.16

¹¹³ Existen precedentes de reacciones de *O*-alquilación intramolecular de un nitronato semejantes a la propuesta aquí: Barrett, A. G. M.; Robyr, C.; Spilling, C. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1234.

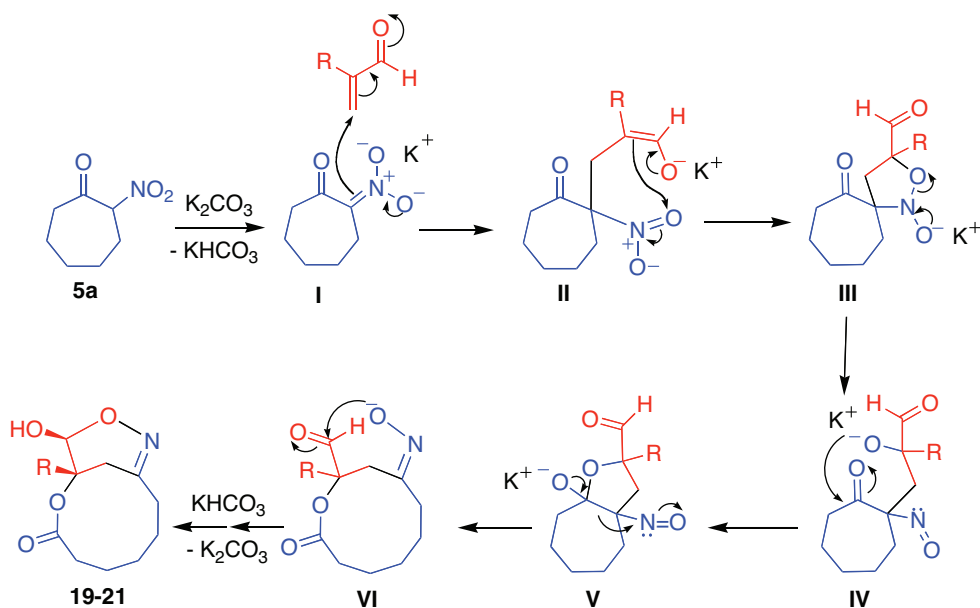
probablemente a dirigir esta series de equilibrios hasta los productos observados con preferencia a otras posibles reacciones laterales. La necesidad de la presencia de un sustituyente alquilo en α al carbonilo para que se formen las macrolactonas puede tener su origen en un efecto conformacional, ya que en ausencia de la cadena alquílica lateral R podría esperarse el predominio de la conformación **IVa**, que es incapaz de ciclar.

Una dificultad del mecanismo anterior reside en la necesidad de proponer una etapa final de macrolactonización a través de una adición de Michael intramolecular.¹¹⁴ En el esquema 3.17 se resume una propuesta alternativa, que no requiere un paso de este tipo, y se inicia por la generación del enolato **II** a través de una reacción de Michael, como en el mecanismo anterior, seguido también de un proceso dominó formado por seis reacciones. La evolución posterior de **II** consistiría en la adición de su grupo enolato sobre el oxígeno del grupo nitro, en vez de atacar al grupo carbonílico de la cetona como en nuestro primer mecanismo. Este ataque conduce a un sistema espiránico que contiene un anillo de oxazolidina (**III**) que evoluciona mediante la formación de un nitrosoderivado a un alcóxido **IV**, el cual es el que finalmente se adiciona al grupo carbonílico de la cetona de partida y forma la macrolactona **VI** por expansión del biciclo **V**. El anión de la oxima en la lactona **VI** terminaría atacando al grupo aldehído que proviene del electrofilo de Michael, dando lugar al grupo hidroxilo presente en los compuestos **19-21**. Este mecanismo también explica adecuadamente la diastereoselectividad observada en la reacción, ya que el ataque nucleófilo final en la especie **VI** tenderá a ocurrir por la cara opuesta al sustituyente R.

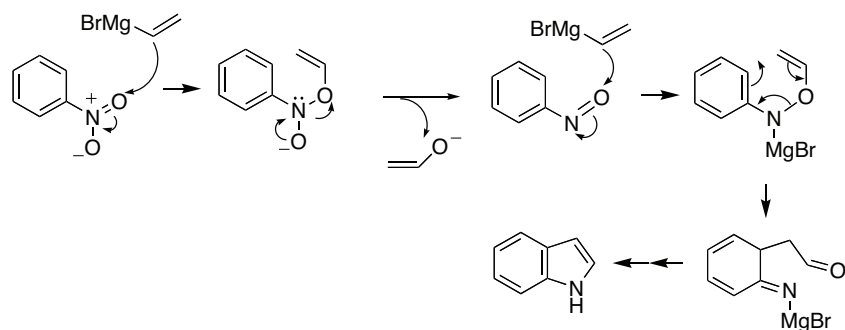
Una ventaja de este mecanismo sobre el propuesto anteriormente es que el macrociclo se crea en un proceso de expansión de anillo, lo que en principio es más sencillo que la creación directa de un macrociclo a través de una

¹¹⁴ Para comprobar la viabilidad de este mecanismo, planeamos sintetizar el intermedio **VII** por hidrólisis de una de las macrolactonas (compuesto **20**) seguida de eliminación, pero no fue posible llevar a cabo el primer paso de esta secuencia.

reacción de Michael intramolecular propuesta inicialmente y resumida en el esquema 3.16.

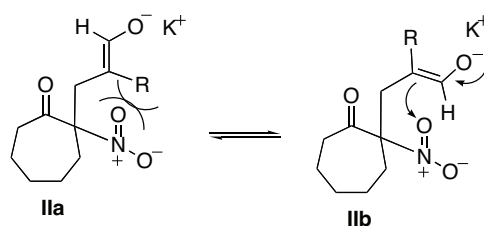


La transformación de **II** en **III** es poco habitual, pero se basa en un proceso similar al primer paso de la síntesis de indoles de Bartoli a partir de bromuro de vinilmagnesio y nitroderivados aromáticos¹¹⁵ (esquema 3.18).



¹¹⁵ Revisión de esta reacción: Dalpozzo, R.; Bartoli, G. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 163.

La ausencia de formación de lactonas macrocíclicas tras el tratamiento de α -nitroketonas con aldehídos insaturados no sustituidos, como la acroleína, se puede explicar por un efecto conformacional, de forma análoga a lo comentado en el primer mecanismo que hemos planteado. Cuando el electrófilo de Michael está sustituido, la conformación **IIb** estaría favorecida por interacciones repulsivas entre el grupo nitró y el alquilo R en **IIa**, siendo la conformación **IIb** la que permite la ciclación intramolecular a los sistemas lactónicos (esquema 3.19). También puede ser importante la mayor estabilidad que cabe esperar para el enolato **II** en los sistemas sustituidos, lo que permite su ataque al grupo nitró en lugar de su protonación al aducto de Michael.



Esquema 3.19

La transformación de **II** en **III** se podría explicar de forma más sencilla a través de una cicloadición 1,3-dipolar concertada¹¹⁶ entre el grupo nitronato de **II** y el doble enlace del electrófilo de Michael.¹¹⁷ Sin embargo, si se acepta este mecanismo para la reacción entre aniones nitronato y compuestos carbonílicos α,β -insaturados sustituidos en α , sería difícil explicar por qué no tiene lugar la cicloadición dipolar para otros tipos de derivados carbonílicos α,β -insaturados, como la acroleína.

¹¹⁶ Di Valentin, C.; Freccero, M.; Gandolfi, R.; Rastelli, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6112.

¹¹⁷ Ono, N. *Cycloaddition Chemistry of Nitro Compounds*, capítulo 8 de "The Nitro Group in Organic Synthesis", Wiley-VCH, 2001.

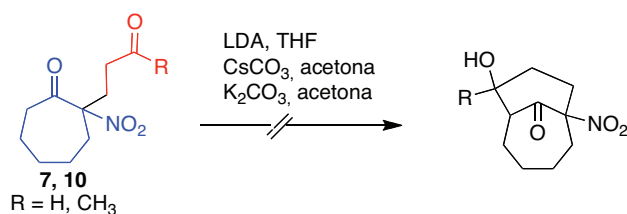
3.5. ESTUDIO DE LA REACCIÓN EN MEDIO ORGÁNICO ENTRE α -NITROCICLOALCANONAS Y ALDEHÍDOS α,β -INSATURADOS SUSTITUIDOS EN POSICIONES 2 Ó 3.

3.5.1. Desarrollo de un método general de síntesis de 1-nitrobiciclo[n.3.1]alcanonas

Ya hemos mencionado que el principal objetivo de esta primera parte de nuestro trabajo era la aplicación de la química de α -nitroacetonas al desarrollo de un método general para la preparación de derivados de biciclo[n.3.1]alcano en un solo paso. Para poner a punto las condiciones de la adición aldólica intramolecular que debía crear el sistema bicíclico, intentamos inicialmente la ciclación en medio básico de algunos de los aductos de Michael de la α -nitrocicloheptanona (compuestos **7** y **10**) a un sistema de biciclo[4.3.1]decano. Sin embargo, fueron infructuosos todos los intentos de llevar a cabo dicha ciclación en diversas condiciones básicas empleadas en la bibliografía para transformaciones relacionadas¹¹⁸ obteniéndose en todos los casos mezclas complejas de productos de descomposición (esquema 3.20). Observamos que otros autores han descrito la obtención de mezclas complejas al tratar aductos de Michael de algunas α -nitroacetonas cíclicas con bases fuertes, tales como el *tert*-butóxido potásico.¹¹⁹

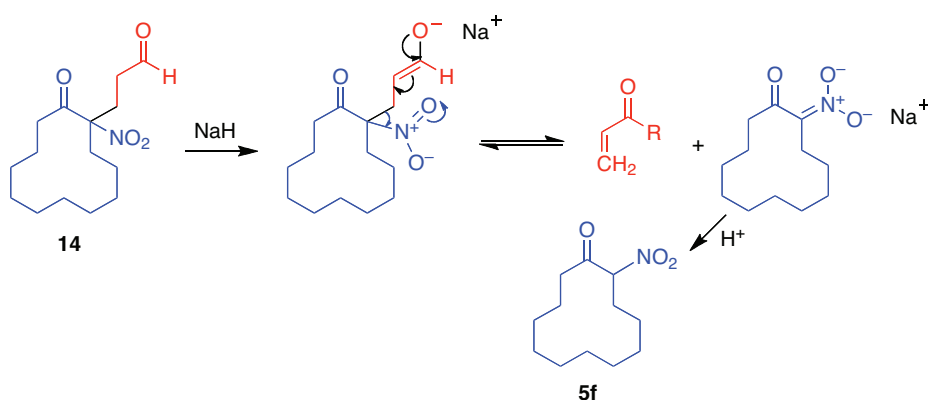
¹¹⁸ a) LDA en THF: House, H. O.; Sayer, T. S. B.; Yau, C.-C. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2153; b) hidruro sódico: Lorenzi-Riasch, A.; Nakashita, Y.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 249; c) carbonato de cesio o potasio en acetona: c) Bergman, E. D.; Ginsburg, D.; Pappo, R. *Org. React.* **1959**, *10*, 179. d) Referencia general: Jung, M. E., en Semmelhack, M. F. (ed.) *Comprehensive Organic Synthesis* (Trost, B. M.; Fleming, I., eds. generales), vol. 4, pp. 1-67. Pergamon Press, 1991.

¹¹⁹ Aono, T.; Bieri, J. H.; Hesse, M.; Kostova, K.; Lorenzi-Riatsch, A.; Nakashita, Y.; Prewo, R. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1033 (a partir de 2-nitrociclohexanonas, sin aislamiento del aducto de Michael intermedio).



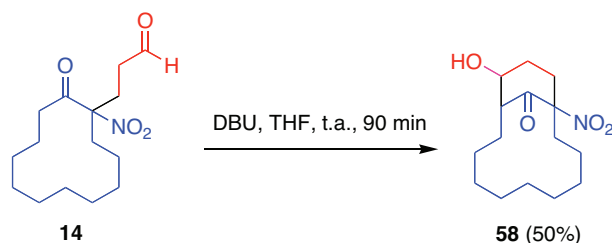
Esquema 3.20

Cuando empleamos como base hidruro sódico a partir del compuesto **14**,¹¹⁹ el comportamiento observado fue diferente, detectándose como único producto de reacción la α -nitro cetona precursora del material de partida (compuesto **5f**). Presumiblemente, este producto se genera a través de una degradación de tipo retro-Michael (esquema 3.21).



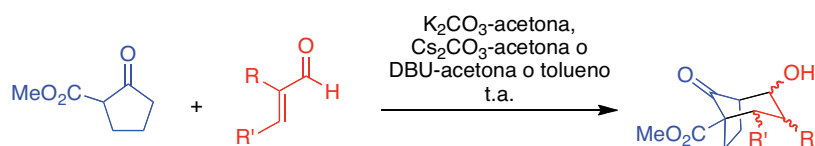
Esquema 3.21

En cambio, el tratamiento del compuesto **14** con DBU en tetrahidrofurano, a temperatura ambiente, permitió su transformación en el correspondiente sistema bicíclico (compuesto **58**, ver la tabla 3.6) con un rendimiento aceptable (esquema 3.22).



Esquema 3.22

En relación con nuestro objetivo, es relevante mencionar las condiciones desarrolladas por Rodríguez para la obtención directa de sistemas de biciclo[3.2.1]octan-8-ona a partir de 3-ceto-1,5-diésteres en un solo paso (esquema 3.23).¹²⁰ Nuestro sustrato se diferencia de los empleados por Rodríguez en el tamaño del ciclo, y, sobre todo, en la presencia de una subestructura de α -nitroacetona, inestable en muchos medios básicos. Sin embargo, consideramos que la analogía con este precedente bibliográfico era suficiente para suponer que la cascada de reacciones que llevaría desde las α -nitroacetonas hasta los biciclos en una sola operación podría ser realizable.



Esquema 3.23

Tras algunos ensayos iniciales infructuosos con otras bases, encontramos que el tratamiento a temperatura ambiente de la 2-nitrocicloheptanona con exceso de acroleína en presencia de DBU en tetrahydrofurano conduce al compuesto **41**, un derivado altamente funcionalizado de la estructura de biciclo[4.3.1]decano, en solamente 90 minutos y con un 87 % de rendimiento, por lo que éstas fueron las condiciones que aplicamos en la reacción con otros aldehídos. Como se

¹²⁰ Filippini, M. H.; Faure, R.; Rodríguez, J. J. *Org. Chem.* **1995**, 60, 6872.

muestra en el esquema de la tabla 3.5, también fue posible realizar la transformación deseada a partir de cicloheptanona y acroleínas sustituidas en las posiciones 2, resultando los compuestos bicíclicos **42**, **43** y **44** a partir de la metil-, etil- y butilacroleína, respectivamente. En estas reacciones se aislaron también cantidades variables de las lactonas **19**, **20** y **21**, ya mencionadas. En cuanto a los aldehídos insaturados sustituidos en 3, sólo fue posible lograr que reaccionara el crotonaldehído, proporcionando el compuesto **45**, y fallaron los intentos realizados con otros sustratos más impedidos como el cinamalaldehído, la 3-(2-furil)acroleína y el 2-metil-2-pentenal.

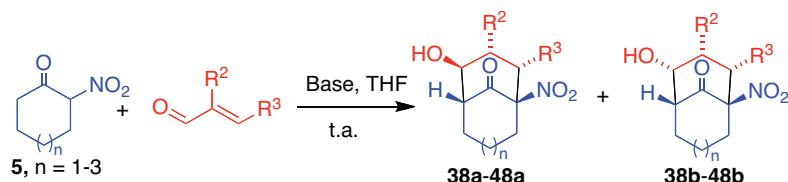
Dado el interés sintético de la formación en un solo paso de sistemas bicíclicos nitrados, se investigó su generalidad, llevando a cabo reacciones similares a partir de 2-nitrocicloalcanonas de diversos tamaños de ciclo (entre 6-12 eslabones). En la tabla 3.5 se resumen los resultados obtenidos en la reacción entre α -nitroacetonas de 6 a 8 miembros y varios aldehídos α,β -insaturados sustituidos en las posiciones 2 y 3, que condujeron con buenos rendimientos a derivados funcionalizados de los sistemas de biciclo[3.3.1]nonano (compuestos **38-40**, $n = 1$), biciclo[4.3.1]decano (compuestos **41-45**, ya mencionados) y biciclo[5.3.1]undecano (compuestos **46-48**, $n = 3$). En general, se obtuvieron mezclas de dos diastereoisómeros para las reacciones que parten de acroleína, independientemente del tamaño de la nitroacetona. Cuando la reacción se llevó a cabo con aldehídos sustituidos en posición 2 ó 3 se obtuvieron mezclas de dos diastereoisómeros con las nitroacetonas de 6 y 7 eslabones, y 3 isómeros con la de 8 eslabones en el caso del crotonaldehído (tabla 3.5).

En paralelo con los estudios anteriores se ensayó el empleo de otras bases, encontrándose que el carbonato potásico suspendido en tetrahidrofurano conducía en algunos casos a rendimientos semejantes a los logrados con DBU. Estas condiciones no resultaron del todo generales, puesto que algunas reacciones de las cetonas de 6, 7 y 8 miembros con acroleínas sustituidas en las posiciones 2 y 3 proporcionaron mezclas muy

complejas que contenían sólo pequeñas cantidades de los biciclos, siendo los productos mayoritarios de estas reacciones los que provienen de la apertura del aducto de Michael inicial, junto con compuestos análogos a los compuestos **8**, procedentes de reacciones de Diels-Alder de dos moléculas del aldehído α,β -insaturado (ver los esquemas 3.8 y 3.13). Puede interpretarse que en este caso es más rápida la apertura de tipo retro-Dieckmann del anillo de cicloheptanona que la adición aldólica intramolecular.¹²¹ No obstante, el empleo de carbonato potásico suspendido en tetrahidrofurano, en los casos en que pudo aplicarse, tiene la ventaja de que aumenta notablemente la diastereoselectividad, hasta el punto de obtenerse un producto único para la mayoría de las reacciones en que se empleó acroleína.

Como se demostrará posteriormente, en el caso de los derivados de biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[4.3.1]decano y biciclo[5.3.1]undecano, el hidrógeno de la posición cabeza de puente es *cis* respecto al grupo nitro.

¹²¹ Ya hemos comentado anteriormente la mayor tendencia de los derivados de α -nitrocicloheptanona a la apertura por nucleófilos.

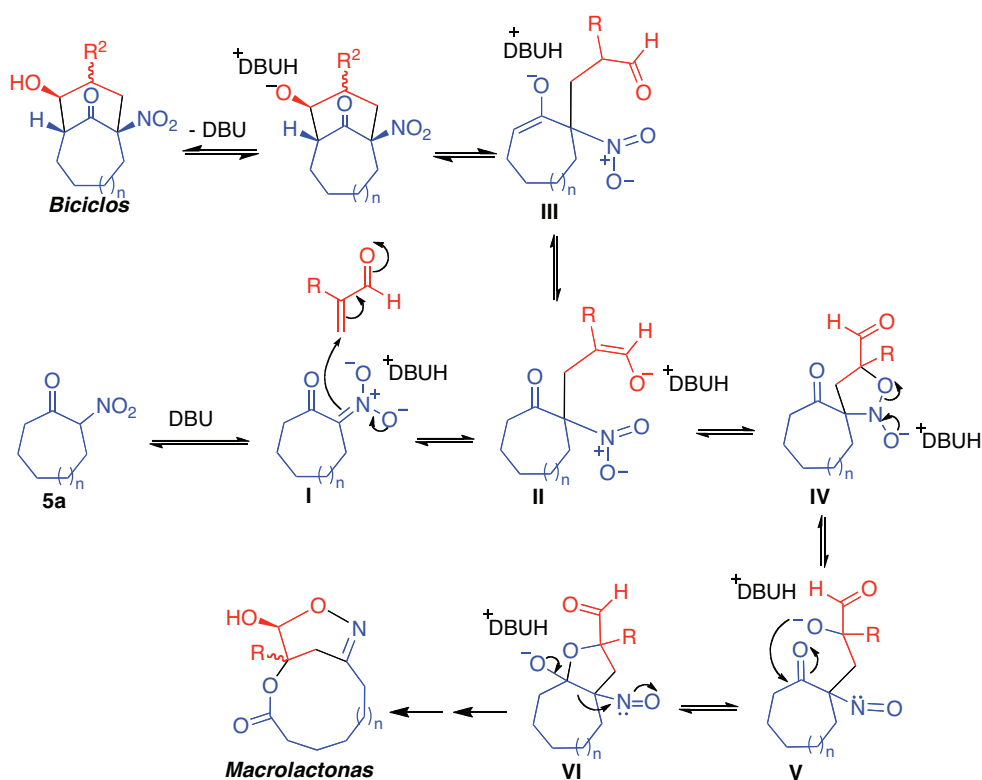
Tabla 3.5. Síntesis de 1-nitrobiciclo[3.3.1], [4.3.1] y [5.3.1]alcanonas en presencia de DBU/K₂CO₃-THF

Comp.	R ²	R ³	n	Condiciones	Rto, (%)	d.r. (a/b)
38	H	H	1	DBU, 1,5 h	30	3:1
38	H	H	1	K ₂ CO ₃ , 72 h	87 ^a	0:1
39	CH ₃	H	1	DBU, 1,5 h	66	2,5:1
39	CH ₃	H	1	K ₂ CO ₃ , 72 h	85	1:0
40	H	CH ₃	1	DBU, 5 h	82	3:1
41	H	H	2	DBU, 1,5 h	87	1,6:1
41	H	H	2	K ₂ CO ₃ , 96 h	59 ^b	1:0
42	CH ₃	H	2	DBU, 1,5 h	60 ^c	1,5:1
43	CH ₂ CH ₃	H	2	DBU, 5 h	17 ^c	1,6:1
44	nC ₄ H ₉	H	2	DBU, 5 h	35 ^c	1,7:1
45	H	CH ₃	2	DBU, 5 h	45	2,5:1
46	H	H	3	DBU, 3,5 h	57	1,6:1
46	H	H	3	K ₂ CO ₃ , 6 días	10 ^c	1:0
47	CH ₃	H	3	DBU, 3,5 h	36 ^d	2:1
48	H	CH ₃	3	DBU, 24 h	57 ^e	4,7:1,4:1

^aPrecipita del medio de reacción. ^bAcompañado de un 30% del correspondiente aducto de Michael abierto por un mecanismo de tipo retro-Dieckmann. ^cAcompañado del aducto de Michael abierto y productos de descomposición. ^dEn estas reacciones se aislaron también las correspondientes macrolactonas: compuesto **19** (19%), acompañando a **42**; compuesto **20** (76%), acompañando a **43**; compuesto **21** (35%), acompañando a **44** y compuesto **22** (42%), acompañando a **47**. ^eJunto con un 12% de un producto de deshidratación (compuesto **49**).

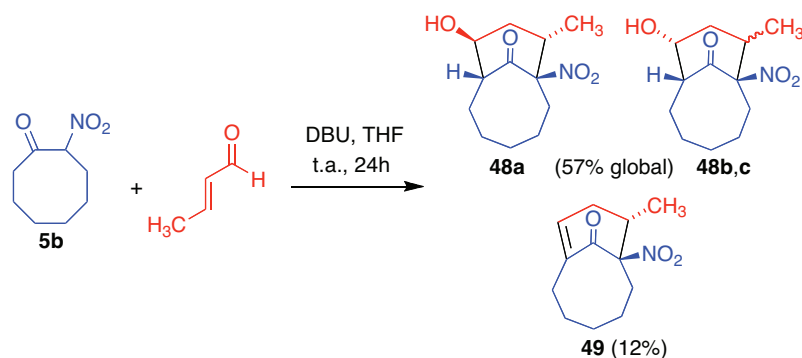
En el caso de las reacciones que parten de la α -nitrocicloheptanona o de la α -nitrociclooctanona y aldehídos α,β -insaturados sustituidos en 2, se obtienen, junto con los bicíclicos **42-44** y **47**, cantidades variables de las macrolactonas correspondientes (compuestos **19-22**), que en algún caso son el producto mayoritario de la reacción. Esta observación indica que, en este caso

concreto, coexisten las dos vías de reacción que se indican en el esquema 3.24 y que conducen por un lado a los sistemas bicíclicos y por otro a las macrolactonas fusionadas. Este comportamiento parece indicar que las α -nitroketonas cíclicas de 7 y 8 miembros y sus derivados son más propensos a la apertura que los demás, lo que también se ha puesto de manifiesto en algunas otras de las reacciones estudiadas en esta memoria.



Esquema 3.24

En el caso de la reacción entre la α -nitrociclooctanona (**5b**) y crotonaldehído se obtuvo, además del compuesto **48**, un 12 % de un producto de eliminación **49** (esquema 3.25).



Esquema 3.25

Para los procesos dominó que parten de nitroketonas cíclicas de 9 o más miembros y que conducen a derivados de biciclo[6.3.1]dodecano, biciclo[7.3.1]tridecano, biciclo[8.3.1]tetradecano y biciclo[9.3.1]pentadecano, muchas de las reacciones llevadas a cabo en presencia de DBU dieron rendimientos cuantitativos y los productos mayoritarios presentan una disposición *trans* entre el hidrógeno de la posición cabeza de puente y el grupo nitró (tabla 3.6). En cinco de los experimentos, en los que se emplearon acroleínas sustituidas en las posiciones 2 y 3 y que conducen a los compuestos **52**, **53**, **55**, **59** y **61** (entradas 5, 7, 11, 18 y 22), se observó la formación de un tercer diastereoisómero, al que se asignó la estructura **c**. También se observó la formación de este diastereoisómero minoritario cuando se llevó a cabo la reacción que conduce al compuesto **59** en presencia de HMPA, en un intento de mejorar la diastereoselección por incremento de la polaridad del medio.¹²⁰ Aunque este intento tuvo éxito, la presencia de HMPA dificultó mucho el aislamiento de los productos, por lo cual no se extendió el empleo de este aditivo al resto de la serie.

Análogamente a lo observado para las reacciones llevadas a cabo a partir de α -nitroketonas de 6, 7 y 8 miembros el empleo de carbonato potásico suspendido en tetrahidrofurano proporcionó rendimientos semejantes a los logrados con DBU. Estas reacciones requirieron tiempos mayores que los empleados con DBU (hasta 6 días para la obtención de los compuestos **53** y

Tabla 3.6. Síntesis de 4-hidroxi-1-nitrobiciclo[6.3.1], [7.3.1], [8.3.1] y [9.3.1]alcanonas en presencia de DBU/K₂CO₃-THF

5, n = 5-7

50a-61a 50b-61b 50c-61c

	Comp.	R ²	R ³	n	Condiciones	Rto, (%)	d.r. (a/b/c)
1	50	H	H	4	DBU, THF, 4 h	100	10:0:1
2	50	H	H	4	K ₂ CO ₃ , THF, 24 h	75	1:0:0
3	51	H	H	5	DBU, THF, 4,5 h	100	1,3:0:1
4	51	H	H	5	K ₂ CO ₃ , THF, 29 h	100	1:0:0
5	52	CH ₃	H	5	DBU, THF, 3,5 h	100	2,5:1,8:1
6	52	CH ₃	H	5	DBU, tolueno-HMPA (1:1), 4,5 h	100	5:0:1
7	52	CH ₃	H	5	K ₂ CO ₃ , THF, 24 h	99	2,5:0:1
8	53	H	CH ₃	5	DBU, THF, 24 h	100	5:2:1
9	53	H	CH ₃	5	K ₂ CO ₃ , THF, 6 días	91 ^a	5:0:4
10	54	H	H	6	DBU, THF, 5 h	100	6:0:1
11	54	H	H	6	K ₂ CO ₃ , THF, 96 h	100	1:0:0
12	55	CH ₃	H	6	DBU, THF, 5 h	99	3:2:1
13	55	CH ₃	H	6	K ₂ CO ₃ , THF, 96 h	99	1:2:3
14	56	<i>n</i> C ₄ H ₉	H	6	K ₂ CO ₃ , H ₂ O, 24 h	33 ^b	1:0:0
15	57	H	CH ₃	6	DBU, THF, 24 h	75 ^c	4:1:0
16	57	H	CH ₃	6	K ₂ CO ₃ , THF, 96 h	100	1:2:3,5
17	58	H	H	7	DBU, THF, 4,5 h	72	2,5:1:0
18	58	H	H	7	K ₂ CO ₃ , THF, 72 h	100	1:0:0
19	59	CH ₃	H	7	DBU, THF, 3,5 h	100	8,3:1,1:1
20	59	CH ₃	H	7	K ₂ CO ₃ , THF, 92 h	80	1,5:0:1
21	60	<i>n</i> C ₄ H ₉	H	7	K ₂ CO ₃ , H ₂ O, 5 h	45 ^{b,d}	3:0:1
22	61	H	CH ₃	7	DBU, THF, 24 h	100	3:2:1
23	61	H	CH ₃	7	K ₂ CO ₃ , THF, 6 días	90	1:0:1,5

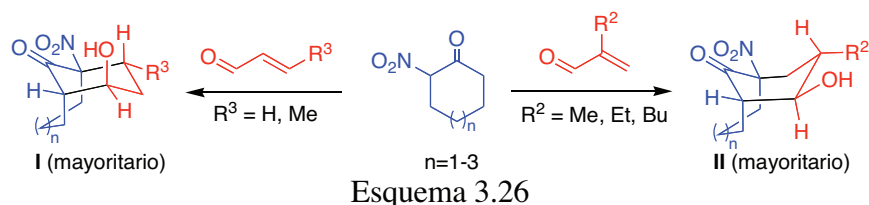
^aJunto con un 9% de compuesto de partida recuperado. ^bUn diastereoisómero puro precipita del medio de reacción. ^cJunto con un 25% de compuesto de partida recuperado. Si el tiempo de reacción se prolonga hasta 48 h, se obtiene un rendimiento del 99% pero la relación de diastereoisómeros pasa a ser de 1,5:1,2:1. ^dSi la reacción se lleva a cabo en presencia de CTAB, se obtiene la macrolactona **35** como único producto (28%).

61, que provienen de reacciones del crotonaldehído). Se observó un notable aumento de la diastereoselectividad, hasta el punto de obtenerse un producto único en las reacciones en las que se empleó acroleína, las cuales condujeron a los compuestos **50**, **51**, **54** y **58**. En el caso de las reacciones en las que se utilizaron derivados de acroleína sustituidos en las posiciones 2 y 3 y que conducen a los compuestos **52**, **53**, **55**, **59** y **61**, se observó también un incremento de la diastereoselectividad, obteniéndose en todos los casos dos diastereoisómeros en lugar de tres como sucedía en las reacciones catalizadas por DBU (entradas 5, 8, 12, 19 y 22). Las reacciones con butilacroleína, que deberían conducir a los compuestos **56** y **60**, resultaron extremadamente lentas en las condiciones habituales (K_2CO_3 en THF), por lo que fueron estudiadas en disoluciones acuosas de carbonato potásico. En estas nuevas condiciones, los productos bicíclicos, más insolubles que sus análogos de menor tamaño, precipitan de los medios de reacción en forma de un único diastereoisómero, pero los rendimientos fueron bajos (entradas 14 y 21). Esta precipitación impide la formación de las correspondientes macrolactonas, que en principio eran los productos esperados para reacciones en medio acuoso. Los bajos rendimientos pueden deberse a la baja solubilidad acuosa de los materiales de partida. De hecho, la adición de tensoactivos en una de estas reacciones (α -nitrododecanona con butilacroleína) hizo que el producto mayoritario fuera la macrolactona **35**.

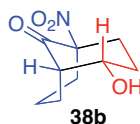
Los resultados que se resumen en las tablas 3.5 y 3.6 indican que nuestro procedimiento para la síntesis de biciclos, además de ser más general que cualquiera de los descritos hasta el momento, presenta un grado de diastereoselectividad superior a los métodos anteriores, ya que genera cuatro estereocentros, uno de ellos cuaternario y tres contiguos, y de los ocho posibles diastereoisómeros sólo se forman tres en el peor de los casos, siendo la reacción completamente diastereoselectiva en muchos ejemplos. La asignación estereoquímica de los compuestos bicíclicos obtenidos se basó en estudios de RMN y de difracción de rayos X que se comentarán con detalle en

el siguiente apartado. Las principales conclusiones de estos estudios pueden resumirse como sigue:

1. En todos los casos, el hidroxilo se encuentra en *cis* respecto al grupo nitro.
2. Para los bicíclidos procedentes de α -nitroacetonas de 6-8 miembros ($n = 1-3$), las dos cadenas alquílicas procedentes del material de partida son *cis* y axiales. En los casos en que $R^2 = H$ y $R^3 = H$ o metilo, el producto mayoritario presenta una estructura en la que el anillo hexagonal creado en el proceso dominó tiene conformación de silla, el hidroxilo es axial y el sustituyente R^3 es ecuatorial. Para los compuestos en los que $R^2 \neq H$, el anillo hexagonal adopta una conformación de bote en la que todos los sustituyentes son pseudoecuatoriales (esquema 3.26).

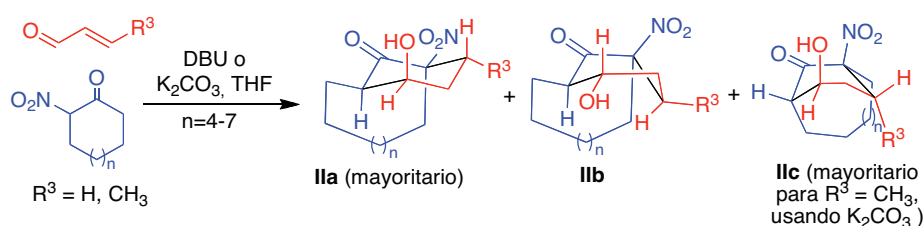


En el caso concreto de la reacción entre α -nitrociclohexanona y acroleína en presencia de carbonato potásico, el único producto observado tiene el hidroxilo ecuatorial (compuesto **38b**). Este compuesto, a diferencia de los demás, precipita del medio de reacción, lo que desplaza los equilibrios en sentido contrario a lo observado habitualmente.

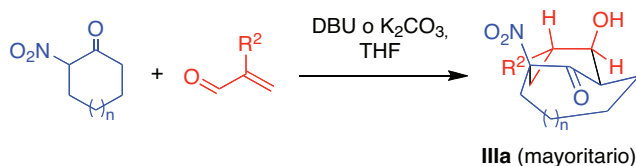


3. Para los bicíclidos procedentes de α -nitroacetonas de 9-12 miembros ($n = 4-7$), cuando la reacción se lleva a cabo utilizando DBU como base y para los casos en que $R^2 = H$ y $R^3 = H$ o metilo, el producto mayoritario

tiene las dos cadenas en *trans*, siendo axial la que está unida a la misma posición que el grupo nitro (**IIa**). Para los otros dos productos procedentes de estas reacciones, el anillo hexagonal tiene conformación de bote, con los grupos nitro e hidroxilo en *trans* o en *cis* y una o las dos cadenas en disposición pseudoecuatorial (**IIb** y **IIc**, respectivamente), como se indica en el esquema 3.27. Si las reacciones se llevan a cabo en presencia de carbonato potásico suspendido en tetrahidrofurano, los productos mayoritarios son, en general, los mismos. Sin embargo, en estas condiciones se incrementa el porcentaje de **IIc**, que llega a ser mayoritario para el caso $R^3 = \text{metilo}$ aunque en estas reacciones la diastereoselectividad es baja.

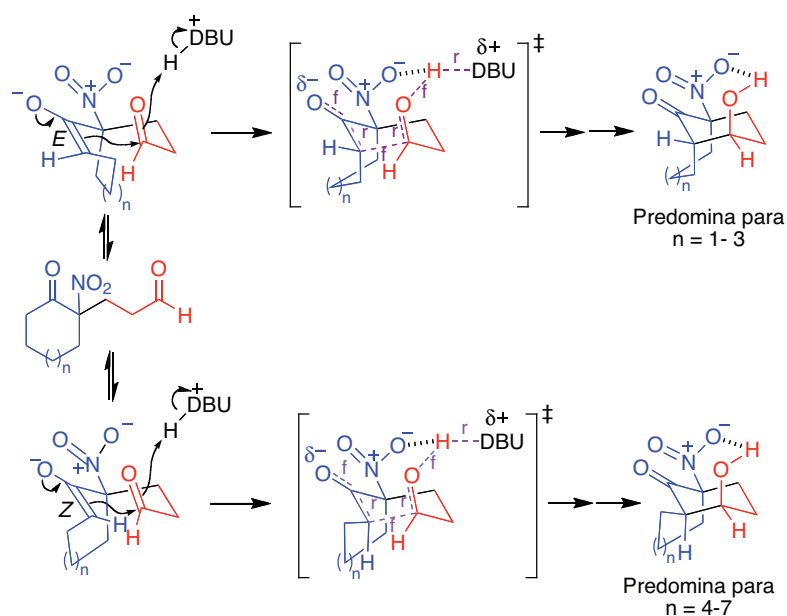


- Para el caso $R^2 \neq H$ y para los biciclos procedentes de α -nitroketonas de 9-12 miembros ($n = 4-7$), los productos mayoritarios presentan la estructura **IIIa**, en la que los grupos nitro e hidroxilo son *cis* y el anillo hexagonal generado tiene conformación de bote en la que el sustituyente R^2 está en disposición pseudoecuatorial. Este comportamiento se observa empleando tanto DBU como carbonato potásico como bases (esquema 3.28).



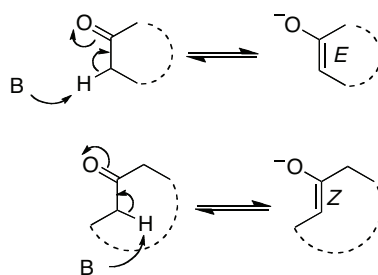
En resumen, los productos mayoritarios tienen el hidroxilo en disposición axial y en *cis* respecto al grupo nitro y los sustituyentes alquilo se disponen en *trans* respecto a los grupos nitro e hidroxilo y en disposición ecuatorial o pseudoecuatorial para minimizar posibles interacciones repulsivas. Proponemos que el origen de esta diastereoselectividad se encuentra en la estabilización del estado de transición de la reacción de adición aldólica que crea el sistema bicíclico a través de la formación de un enlace de hidrógeno en el que participa el grupo nitro, como se indica en el esquema 3.29. Además, la existencia de un enlace de hidrógeno intramolecular entre los grupos hidroxilo y nitro en el producto final hace que los productos mayoritarios sean los termodinámicamente más estables.

Debe destacarse que la orientación estereoquímica de esta reacción parece específica del empleo de α -nitrocetonas como materiales de partida, ya que los productos descritos en la bibliografía que proceden de α -cetoésteres cíclicos no presentan el hidroxilo axial y en *cis* respecto al grupo activante.¹²⁰



Esquema 3.29

En cuanto a la mayor diastereoselectividad de las reacciones catalizadas por carbonato potásico, puede atribuirse a que el menor volumen de la base y los tiempos de reacción más largos permiten que los equilibrios se desplacen hacia la formación del enolato *E* (Esquema 3.30).



Esquema 3.30

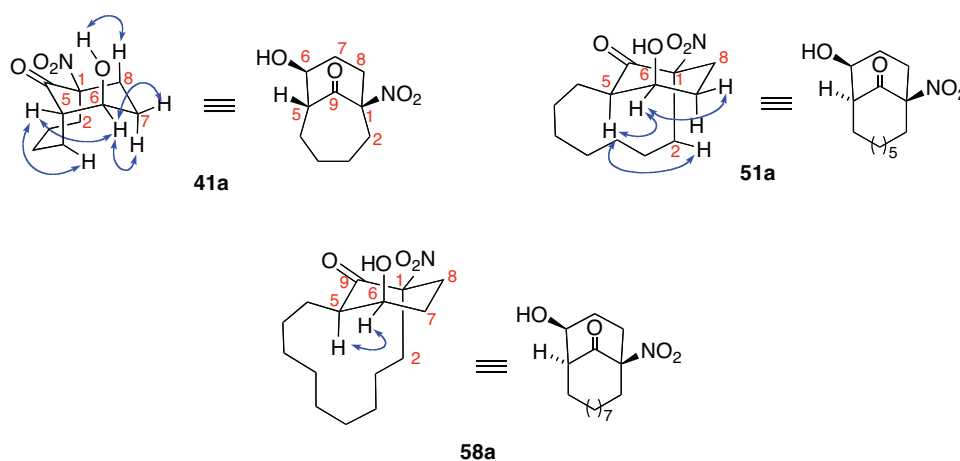
3.5.2.- Estudio estructural de los derivados de 1-nitrobiciclo[n.3.1]alcanona

A continuación se resumen los argumentos espectroscópicos que han llevado a las conclusiones expuestas en el apartado anterior. Los sistemas bicíclicos se caracterizaron inicialmente a través de sus datos de RMN (especialmente ^{13}C -RMN, ver las tablas 3.7 y 3.8), siendo de valor diagnóstico las siguientes señales:

- a) *Carbono vecino al grupo hidroxilo*: 70 a 75 ppm para los derivados que provienen de acroleína y crotonaldehído ($\text{R}^2 = \text{H}$) y entre 75-80 ppm para las reacciones en que se emplean derivados de acroleína sustituidos en 2 ($\text{R}^2 \neq \text{H}$).
- b) *Carbonos cabeza de puente*: el carbono vecino al grupo nitro se observa a 98-101 ppm en los compuestos que provienen de la acroleína y sus derivados ($\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ y $\text{R}^2 \neq \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{H}$) y alrededor de 105 ppm para los que provienen de crotonaldehído ($\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$). El otro átomo cabeza de puente se observa a 51-57 ppm en ambos casos.
- c) Además, es muy característica de los biciclos la señal del protón vecino al hidroxilo en ^1H -RMN, que se observa aproximadamente a 4 ppm en todos los casos.

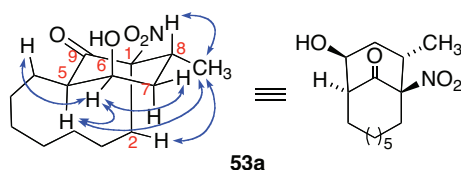
En los casos en que $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (compuestos **38**, **41**, **46**, **50**, **51**, **54** y **58**), los datos espectroscópicos indican una disposición axial del grupo hidroxilo. La multiplicidad de la señal del protón vecino al hidroxilo no ha podido utilizarse en esta deducción, ya que los acoplamientos de dicho protón no han conseguido resolverse. Sin embargo, un estudio bibliográfico de una serie de más de cuarenta compuestos bicíclicos relacionados con hidroxilos en posiciones equivalentes a los nuestros ha demostrado que existe una diferencia pequeña pero significativa en los desplazamientos químicos de los protones vecinos al hidroxilo en ambas situaciones, observándose que el desplazamiento

químico de dicho protón es algo mayor cuando el hidroxilo es axial. Por otra parte, la forma de esta señal es diferente en los compuestos con el grupo hidroxilo en axial, en los que su protón en ecuatorial aparece como un singlete ancho, y en los que el OH se encuentra en ecuatorial, en los el H vecino en axial que aparece como un triplete.¹²⁰ Estos argumentos, aplicados a los datos de nuestros compuestos, resumidos en las tablas 3.7 y 3.8, nos llevan a proponer para los diastereoisómeros mayoritarios de los biciclos en que $R^2 = H$ una conformación de silla para el anillo hexagonal generado en la reacción dominó y una disposición ecuatorial del protón en α al grupo hidroxilo, que aparece como un singlete ancho o un doblete de $J < 1$ Hz. Por otra parte, fue posible la asignación completa de los espectros de 1H -RMN y ^{13}C -RMN de los compuestos **41a**¹²², **51a** y **58a** a través de experimentos bidimensionales de correlación H-H y C-H, lo cual sirvió de base para un estudio de efectos NOE por medio de experimentos bidimensionales NOESY que se resumen a continuación. Los NOEs entre los protones $H(8)_{axial}$ -OH y $H(5)$ - $H(7)$ confirman la disposición axial del hidroxilo y la conformación de silla para el ciclo hexagonal de **41a** y **51a**.

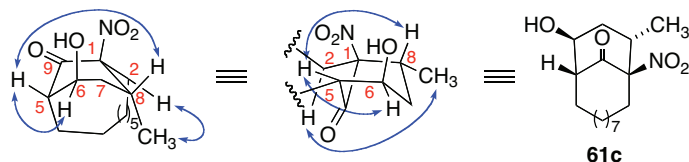


¹²² Para simplificar el argumento, en la discusión que sigue hemos mantenido para todos los compuestos los localizadores que tendrían las posiciones 1-9 en el sistema de tamaño más pequeño de los estudiados (biciclo[3.3.1]nonano).

El estudio detallado de los sistemas bicíclicos para los cuales $R^2 = H$ y $R^3 = CH_3$ se ha llevado a cabo en el compuesto **53a**, procedente de la α -nitrociclodecanona y el crotonaldehído. En este caso, el estudio de los efectos NOE resumidos a continuación indica que el hidrógeno H-5 de la posición cabeza de puente es axial y por tanto que la cadena carbonada unida a C-5 es ecuatorial. También se confirma la disposición ecuatorial del metilo de C-8 por haberse detectado un efecto NOE del sustituyente CH_3 con dicho protón H-5. Además, no se ha observado un acoplamiento entre los protones 6 y 8, que, en caso de ser axial el metilo, formarían un sistema en W con una constante de acoplamiento $^4J_w \approx 2 \text{ Hz}$.¹²⁰

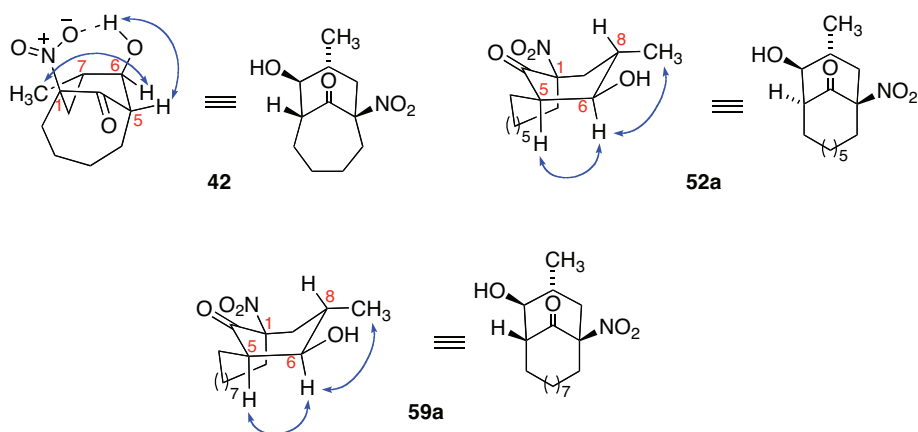


Los diastereoisómeros minoritarios aislados en presencia de DBU de los biciclos que provienen de cetonas entre 10-12 eslabones en los que $R^2 = H$, $R^3 = CH_3$ y cuya proporción aumenta en presencia de K_2CO_3 , presentan una conformación de tipo bote en la que el desplazamiento y la forma del protón vecino al grupo hidroxilo concuerda con una disposición pseudoecuatorial.

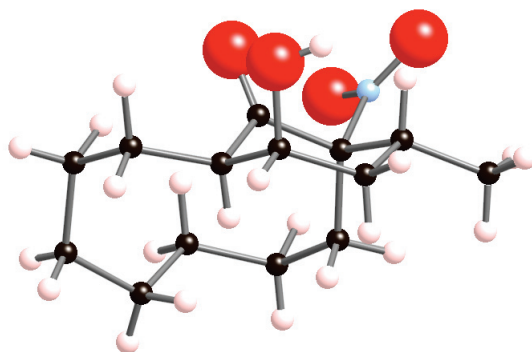


Finalmente, en el caso de los compuestos para los que $R^2 \neq H$ (**39**, **42-44**, **47**, **52**, **55**, **56**, **59** y **60**), sustituidos en C-7, los datos de desplazamiento químico del protón H-6 en 1H -RMN apoyan un cambio conformacional, ya que en ellos este protón está más apantallado que en los correspondientes

isómeros minoritarios, lo que concuerda con una disposición axial o pseudoaxial. Los estudios de efectos NOE realizados en los compuestos **42**, **52a** y **59a** confirman una conformación de bote para el ciclo hexagonal. Además, la existencia de un NOE entre H-6 y el metilo permite proponer que este grupo es también ecuatorial. Presumiblemente, el compuesto adopta esta conformación para evitar la presencia de un metilo axial en la posición 7 y para permitir la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre los grupos nitro e hidroxilo.

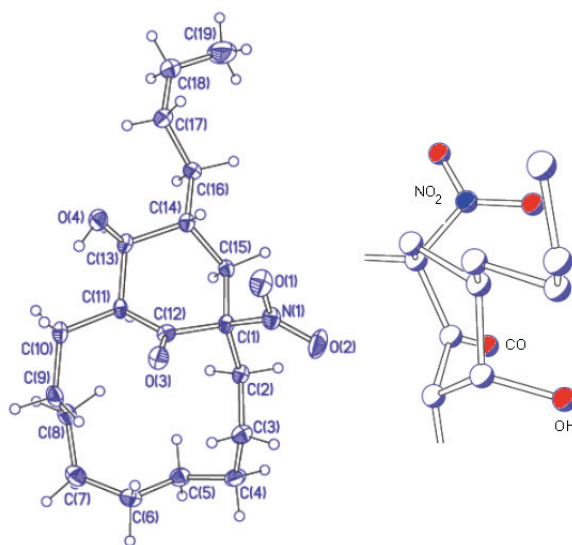


Las conclusiones de este estudio espectroscópico se confirmaron por medio de experimentos de difracción de rayos X de los compuestos **53** y **60**, cuyos resultados se muestran a continuación. En el caso del compuesto **53**, pueden destacarse la conformación de tipo silla y la disposición axial del hidroxilo, que están de acuerdo con los datos espectroscópicos previamente comentados. Como ya se ha señalado, los grupos nitro e hidroxilo son *cis* entre sí, y *trans* respecto al grupo metilo. Cabe destacar la disposición de las dos cadenas que forman el ciclo de diez lados, una de las cuales (la que está unida al carbono que soporta el grupo nitro) es axial y la otra ecuatorial, como se había deducido de los efectos NOE.



Compuesto **53**

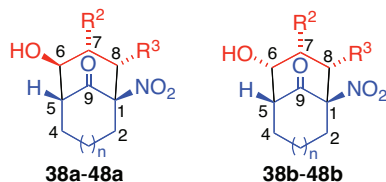
En cuanto al compuesto **60**, se observa la conformación de bote del ciclo hexagonal, con el hidroxilo en disposición pseudoaxial y en *cis* respecto al nitró, y el butilo pseudoecuatorial. De nuevo, la porción correspondiente al ciclo de 12 lados presenta una de las cadenas pseudoaxial y la otra pseudoecuatorial respecto al bote.



Compuesto **60**

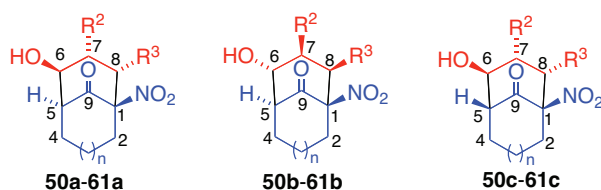
Se resumen a continuación los datos espectroscópicos de los compuestos bicíclicos sintetizados (tablas 3.7 y 3.8).

Tabla 3.7. Datos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN característicos de los sistemas bicíclicos obtenidos a partir α -nitroketonas cíclicas de 6-8 eslabones.



Comp.	R ²	R ³	n	C-1	C-5 (+n)	C-6 (+n)	H-6 (+n)
38a	H	H	1	95,8	54,2	72,0	4,22-4,13 (m)
38b	H	H	1	95,7	55,1	75,4	4,35-4,20 (m)
39a	CH ₃	H	1	95,9	56,5	79,0	3,57 (d)
39b	CH ₃	H	1	95,4	53,4	77,5	3,60 (m)
40a	H	CH ₃	1	99,8	53,9	70,0	4,48-4,28 (m)
40b	H	CH ₃	1	99,7	54,5	73,9	4,42-4,22 (m)
41a	H	H	2	100,0	57,0	72,9	4,15 (d)
41b	H	H	2	99,8	55,4	69,9	4,12 (d)
42a	CH ₃	H	2	98,5	57,5	75,1	3,70-3,55 (m)
43a	CH ₃ CH ₂	H	2	98,4	57,5	73,1	3,85-3,75 (m)
44a	Bu	H	2	98,5	57,6	74,0	3,80-3,60 (m)
45a	H	CH ₃	2	100,8	56,0	73,4	4,50-4,30 (m)
46a	H	H	3	99,1	58,0	72,8	4,15 (da)
46b	H	H	3	98,5	56,7	71,0	4,20-4,10 (m)
47a	CH ₃	H	3	97,0	56,3	77,5	3,70-3,42 (m)
48a	H	CH ₃	3	103,3	57,2	71,2	4,12-4,09 (m)
48b	H	CH ₃	3	104,3	57,5	69,7	4,60-4,56 (m)

Tabla 3.8. Datos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de algunas señales características de los sistemas bicíclicos obtenidos a partir α -nitrocicloalcanonas de 9 a 12 eslabones.



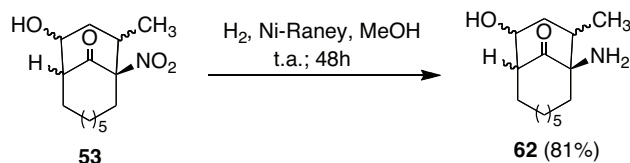
Comp.	R ²	R ³	n	C-1	C-5 (+n)	C-6 (+n)	H-6 (+n)
50a	H	H	4	100,1	52,4	75,6	4,43 (sa)
51a	H	H	5	98,9	51,1	75,7	4,30 (s)
51b	H	H	5	98,7	54,9	76,1	4,32 (s)
52a	CH ₃	H	5	99,7	49,7	80,1	3,86 (t)
52b	CH ₃	H	5	100,2	52,7	78,0	3,75-3,60 (m)
52c	CH ₃	H	5	98,9	51,3	79,2	3,97 (da)
53a	H	CH ₃	5	104,7	52,1	74,7	4,25 (da)
53b	H	CH ₃	5	102,5	55,5	73,1	3,76 (t)
53c	H	CH ₃	5	104,2	53,3	72,6	4,46-4,26 (m)
54a	H	H	6	100,3	53,2	75,1	4,34 (s)
54b	H	H	6	99,9	55,9	74,4	4,34 (s)
55a	CH ₃	H	6	99,2	55,3	78,8	3,67 (t)
55b	CH ₃	H	6	98,5	51,7	80,8	3,93 (t)
55c	CH ₃	H	6	100,0	53,6	77,2	3,97 (sa)
56a	Bu	H	6	98,3	52,2	79,5	3,96 (t)
57a	H	CH ₃	6	105,2	53,0	72,8	4,27 (d)
57b	H	CH ₃	6	101,6	55,5	73,1	4,23 (d)
58a	H	H	7	100,6	51,0	74,5	4,29 (s)
58b	H	H	7	100,4	55,2	73,2	4,28 (s)
59a	CH ₃	H	7	99,2	47,6	80,6	3,94 (c)
59b	CH ₃	H	7	100,7	52,3	78,0	3,73-3,61 (m)
59c	CH ₃	H	7	100,6	51,9	78,8	3,95 (s)
60a	Bu	H	7	98,9	48,1	79,4	3,96 (s)

Tabla 3.8 (continuación)

Comp.	R ²	R ³	n	C-1	C-5 (+n)	C-6 (+n)	H-6 (+n)
60b	Bu	H	7	100,2	51,8	77,0	4,04 (s)
61a	H	CH ₃	7	105,3	51,0	73,4	4,22 (d)
61b	H	CH ₃	7	105,1	55,0	72,8	3,81 (t)
61c	H	CH ₃	7	101,5	48,5	71,5	4,40-4,32 (m)

3.6.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO EN POSICIÓN CABEZA DE PUENTE DE LOS SISTEMAS BICÍCLICOS

Una de las características de nuestro método es que conduce a sistemas bicíclicos con una función nitrogenada en posición cabeza de puente, que es una característica estructural de varios compuestos de interés biológico, especialmente la welwistatina. Por este motivo, consideramos de interés llevar a cabo un estudio inicial de la reactividad de este grupo nitro y nos planteamos su reducción a una amina. Para ello se eligió como modelo el compuesto **53**, que proviene de la reacción con crotonaldehído, y se estudió su hidrogenación catalítica. Aunque fallaron todos los intentos de reducción con H_2 y carbonopalladio, encontramos que la hidrogenación catalítica en presencia de Ni-Raney en metanol a temperatura ambiente durante 48 h conducía al compuesto **62** con buen rendimiento.

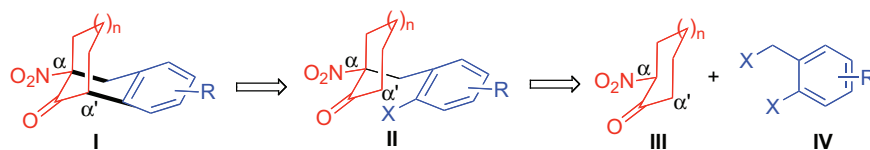


4. SÍNTESIS DE DERIVADOS FUSIONADOS DE SISTEMAS DE BICICLO[m.n.1]ALCANO

4.1. SÍNTESIS DE DERIVADOS BENZO- Y NAFTO-FUSIONADOS DE SISTEMAS DE BICICLO[n.3.1]ALCANO

4.1.1. Introducción

Ya se ha mencionado en el capítulo 2 que uno de los objetivos de nuestro trabajo consiste en la puesta a punto de métodos que permitan el acceso a sistemas de biciclo[n.3.1]alcano que contengan una función nitrogenada en una de las posiciones cabeza de puente y que, además, estén fusionados en su ciclo hexagonal con un anillo aromático. En este capítulo comentamos nuestra aproximación a este problema, que se basa en el desarrollo del esquema 4.1. En nuestra propuesta, la obtención de los compuestos deseados **I** se logra mediante una secuencia de dos reacciones, la primera de las cuales es la α -alquilación de las α -nitroacetonas **III** con los dihaluros **IV** para dar lugar a los compuestos **II** que, en una segunda etapa, se ciclan por medio de una reacción de α' -arilación intramolecular.



Esquema 4.1

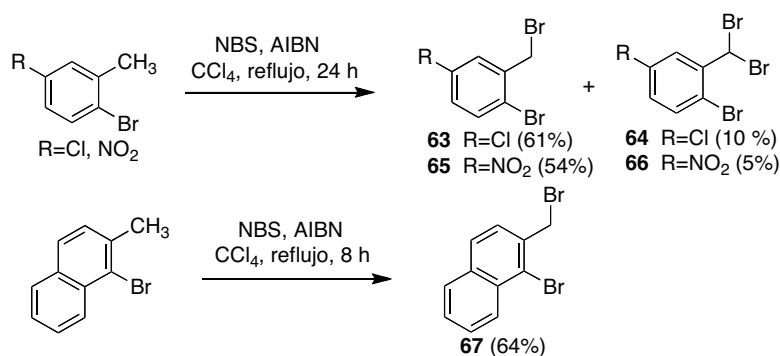
La preparación de sistemas bicíclicos con una función nitrogenada en una posición cabeza de puente por medio de reacciones de arilación intramolecular carece de precedentes, aunque se ha descrito la síntesis de un benzo derivado de biciclo[3.3.1]decano y otro de biciclo[4.3.1]undecano utilizando una secuencia similar a partir de α -cetoésteres cíclicos de 6 y 7 miembros.¹²³ No obstante, esta transformación no ha sido estudiada sistemáticamente. Otro aspecto de nuestra estrategia del que existen pocos precedentes es la etapa de alquilación, ya que los procesos de C-alquilación intermolecular de aniones nitronato han encontrado muy poca aplicación sintética hasta la fecha, probablemente a causa de la posibilidad de una reacción competitiva de O-alquilación.¹²⁴

¹²³ Hideaki, M.; Mitsutaka, N.; Hiroshi, N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11783.

¹²⁴ (a) Kornblum, N.; Brown, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1359. (b) Gree, R.; Carrie, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 1314. (c) Khomutova, Y. A.; Smirnov, V. O.; Mayr, H.; Ioffe, S. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9134.

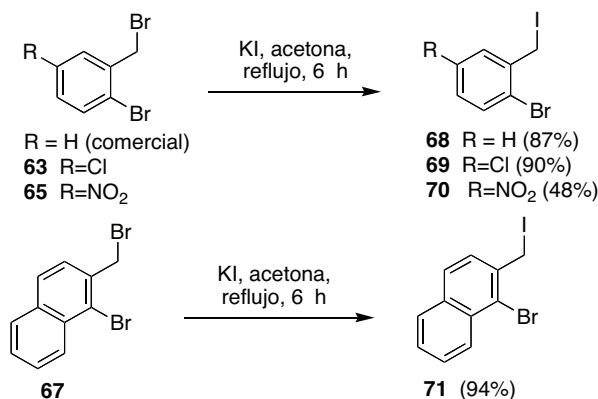
4.1.2. Reacciones de bencilación de α -nitroketonas

Los bromuros bencílicos **63**, **65** y **67** utilizados como materiales de partida se sintetizaron a partir de metilbencenos comerciales por bromación en condiciones radicalarias (esquema 4.2).¹²⁵ En algunos casos se aislaron pequeñas cantidades de productos de dihalogenación (compuestos **64** y **66**).



Esquema 4.2

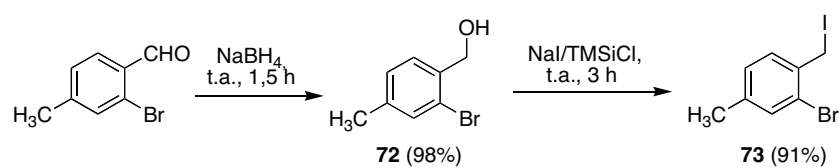
La reacción de alquilación con bromuros bencílicos resultó a veces insatisfactoria, y se consideró necesario el empleo de ioduros, que se sintetizaron por tratamiento de los correspondientes bromuros con ioduro sódico en acetona a reflujo (esquema 4.3).



Esquema 4.3

¹²⁵ Orita, A.; Hasegawa, D.; Nakano, T.; Otera, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2000.

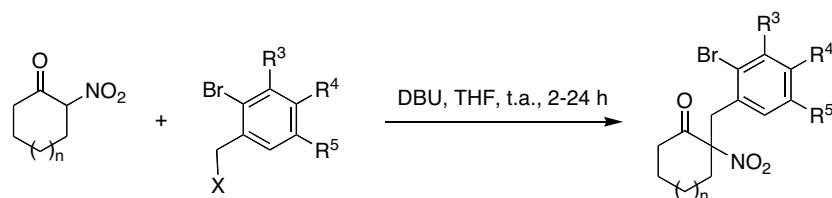
Por otra parte, el compuesto **73** se preparó a partir del 2-bromo-4-metilbenzaldehído, que se redujo al alcohol bencílico correspondiente **72** en presencia de borohidruro sódico. Este alcohol, sin purificar, se transformó en el yoduro **73** por tratamiento con yoduro sódico y cloruro de trimetilsililo, en las condiciones descritas por Olah (esquema 4.4).¹²⁶



Esquema 4.4

Las reacciones de bencilación que habíamos planeado como siguiente etapa mostraron un comportamiento claramente ligado al tamaño del anillo de las α -nitroketonas utilizadas como sustrato. Así, las reacciones que partían de sistemas de 6, 7 u 8 miembros proporcionaron los derivados de C-alkilación deseados (compuestos **74-86**). La base óptima resultó ser el DBU, en condiciones de temperatura ambiente y con tetrahidrofurano como disolvente (esquema 4.5 y tabla 4.1). Aunque los productos de C-alkilación se utilizaron para el siguiente paso sin purificación debido a su baja estabilidad, por lo cual no se describen rendimientos del paso de alquilación, se obtuvo una muestra analítica de cada uno de ellos por cromatografía en gel de sílice para caracterizarlos.

¹²⁶ (a) Olah, G. A.; Narang, S. C.; Balaram Gupta, B. G.; Malhotra, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247. (b) Olah, G. A.; Balaram Gupta, B. G.; Malhotra, R.; Narang, S. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1638.



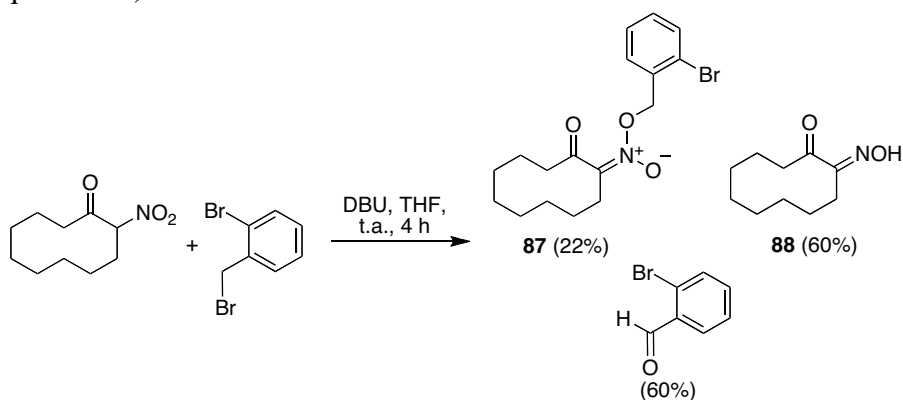
Esquema 4.5

Tabla 4.1

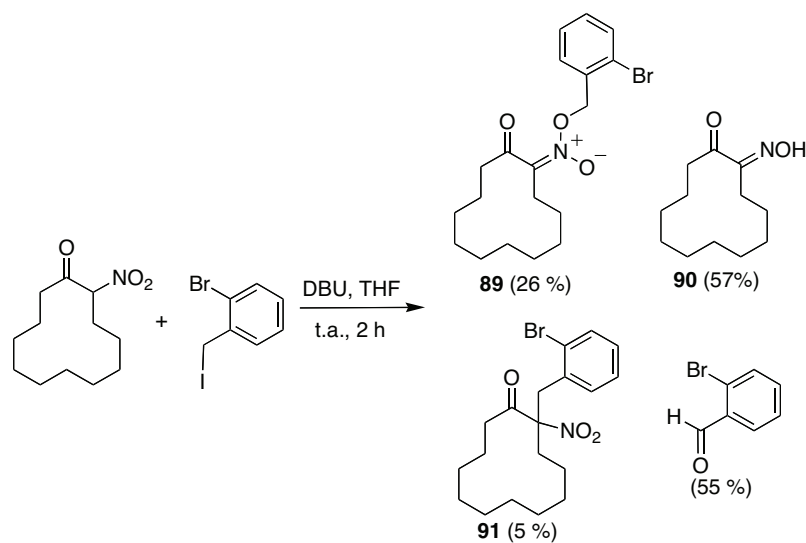
Comp	n	X	R ³	R ⁴	R ⁵	Tiempo (h)	Rto., %
74	1	Br	H	H	H	3	53
75	1	I	H	CH ₃	H	24	89
76	1	I	-CH=CH-CH=CH-		H	19	99
77	2	Br	H	H	H	2	57
78	2	Br	H	H	Cl	24	56
79	2	Br	H	H	NO ₂	7	82
80	2	I	H	CH ₃	H	24	92
81	2	Br	-CH=CH-CH=CH-		H	24	86
82	3	Br	H	H	H	4	75
83	3	Br	H	H	Cl	24	73
83	3	I	H	H	Cl	19	82
84	3	Br	H	H	NO ₂	10	75
85	3	I	H	CH ₃	H	24	68
86	3	I	-CH=CH-CH=CH-		H	19	99

La reacción entre la α -nitrociclododecanona y el bromuro de 2-bromobencilo en las mismas condiciones condujo a una mezcla de un producto de O-alquilación **87**, la α -hidroxiiminocetona **88** y 2-bromobenzaldehído (esquema 4.6). Similarmente, la reacción entre la 2-nitrociclododecanona y el yoduro de 2-bromobencilo condujo a una mezcla de productos similar (compuestos **89** y **90** y 2-bromobenzaldehído), aunque en

este caso se obtuvo también una traza del derivado de C-alquilación **91** (esquema 4.7).

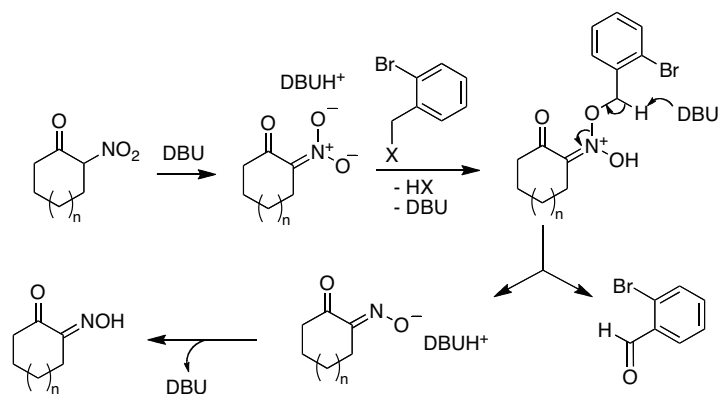


Esquema 4.6



Esquema 4.7

El aislamiento de los nitronatos **87** y **89** se explica por un proceso de O-alquilación del anión del material de partida. Una reacción posterior de eliminación permite explicar la transformación de **87** en **88**, con pérdida de una molécula de 2-bromobenzaldehído, y la transformación análoga de **89** en **90** (esquema 4.8). El aislamiento de las oximas **88** y **90** constituye una prueba de este mecanismo.



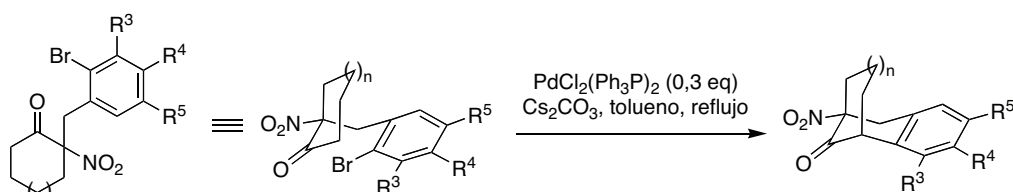
Esquema 4.8

La marcada diferencia de comportamiento de la reacción de alquilación en función del tamaño de la α -nitro cetona de partida se puede atribuir a la mayor rigidez conformacional de los ciclos de menor tamaño, que evita que existan interferencias de tipo estérico en el proceso de C-alquilación.

La caracterización estructural de los productos de O-bencilación se basó en la desaparición de las señales atribuibles al grupo nitro en los espectros de infrarrojo y al desapantallamiento de la señal correspondiente al sistema AB del carbono bencílico desde 4 ppm a más de 5 ppm.

4.1.3. Reacciones de ciclación catalizadas por paladio

La etapa final de ciclación se consiguió por tratamiento de los enolatos de cesio de los productos crudos de la reacción de C-alkilación descrita en el apartado anterior con 0,3 equivalentes de dicloro bis(difenilfosfino)paladio en tolueno desoxigenado a reflujo. En general, la reacción tuvo lugar con rendimientos buenos o excelentes (tabla 4.2), sin que se observara interferencia del grupo nitro. En los casos en que $R^5 = \text{Cl}$ (compuestos **96** y **100**), fue necesaria una elevada cantidad del reactivo de paladio, como se explicará más adelante.



Esquema 4.9

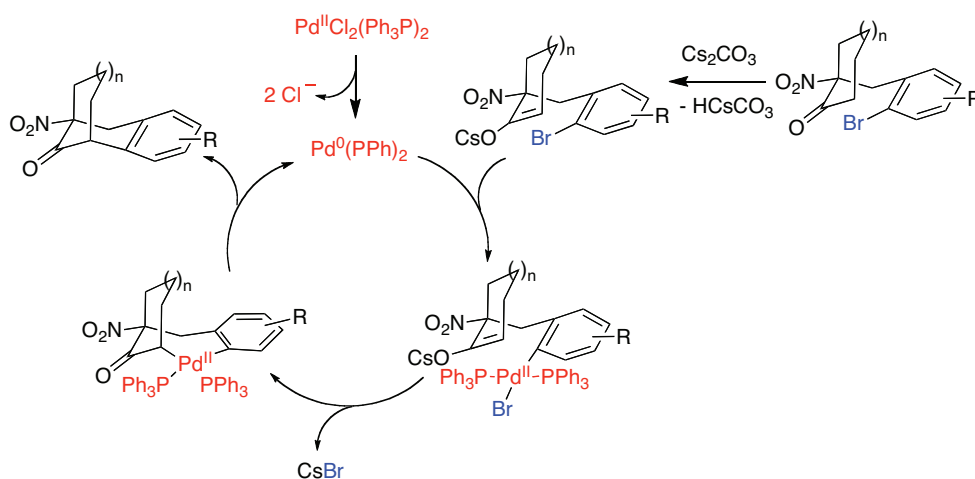
Tabla 4.2.

Comp.	n	R ³	R ⁴	R ⁵	Tiempo (h)	Rto. global alquilación-arilación (%)
92	1	H	H	H	4	95
93	1	H	CH ₃	H	26	98
94	1	-CH=CH-CH=CH-		H	17	92
95	2	H	H	H	5	80
96	2	H	H	Cl	24	72 ^a
97	2	H	H	NO ₂	9	57
98	2	H	CH ₃	H	48	78
99	2	-CH=CH-CH=CH-		H	24	48
100	3	H	H	Cl	45	85 ^a
101	3	H	CH ₃	H	48	58 ^b
102	3	-CH=CH-CH=CH-		H	22	88

^aEn estas reacciones se necesitaron 3 equivalentes del reactivo de paladio.

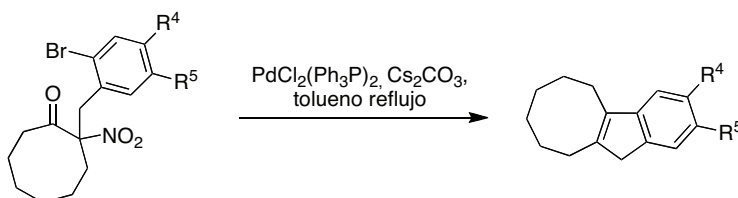
^bJunto con un 58% del compuesto **105** (ver más adelante).

Teniendo en cuenta los mecanismos habituales de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, puede explicarse la formación de los compuestos **92-102** a través del ciclo catalítico resumido en el esquema 4.10. La necesidad de una cantidad estequiométrica de paladio en el caso de los sustratos que contienen un sustituyente $R^5 = Cl$ puede explicarse admitiendo la formación reversible de un derivado de paladación en dicha posición,¹²⁷ que consume un equivalente del catalizador, aunque resulta sorprendente no haber observado en estos casos productos de deshalogenación reductora.



Esquema 4.10

Algunos de los derivados C-bencilados de la α -nitrociclooctanona mostraron un comportamiento diferente al descrito, proporcionando derivados de cicloocta[*a*]indeno en lugar de (o además de) los sistemas con puente esperados (esquema 4.11 y tabla 4.3).



Esquema 4.11

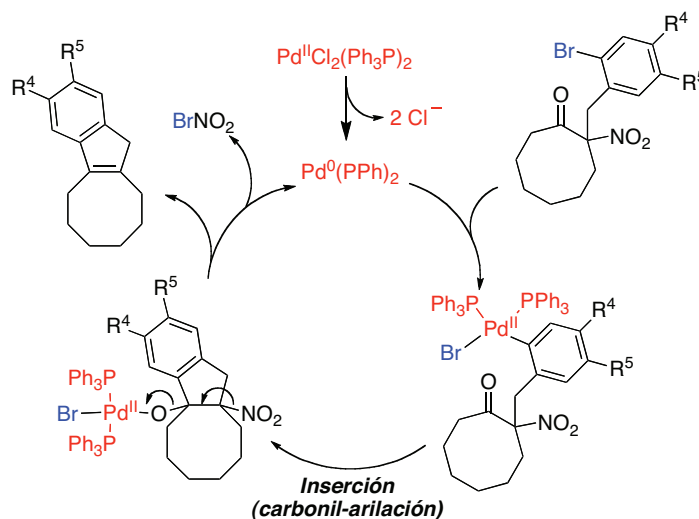
¹²⁷ Un ejemplo de este tipo de intermedios puede encontrarse en: Whitfield, S. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15142.

Tabla 4.3

Comp. partida	Producto	R ^a	R ^b	Tiempo (h)	Rto (%)
82	103	H	H	5	52
84	104	H	NO ₂	3	85
85	105	CH ₃	H	48	41 ^a

^aJunto con un 58% del compuesto **101**

La formación de los derivados de cicloocta[*a*]indeno puede explicarse a través de un proceso intramolecular de inserción que supone la arilación del grupo carbonilo del intermedio inicial de paladación de los sustratos de la reacción.¹²⁸ El ciclo catalítico que proponemos tiene como grupo saliente un compuesto conocido, el bromuro de nitrilo (BrNO₂),¹²⁹ y se resume en el esquema 4.12.



Esquema 4.12

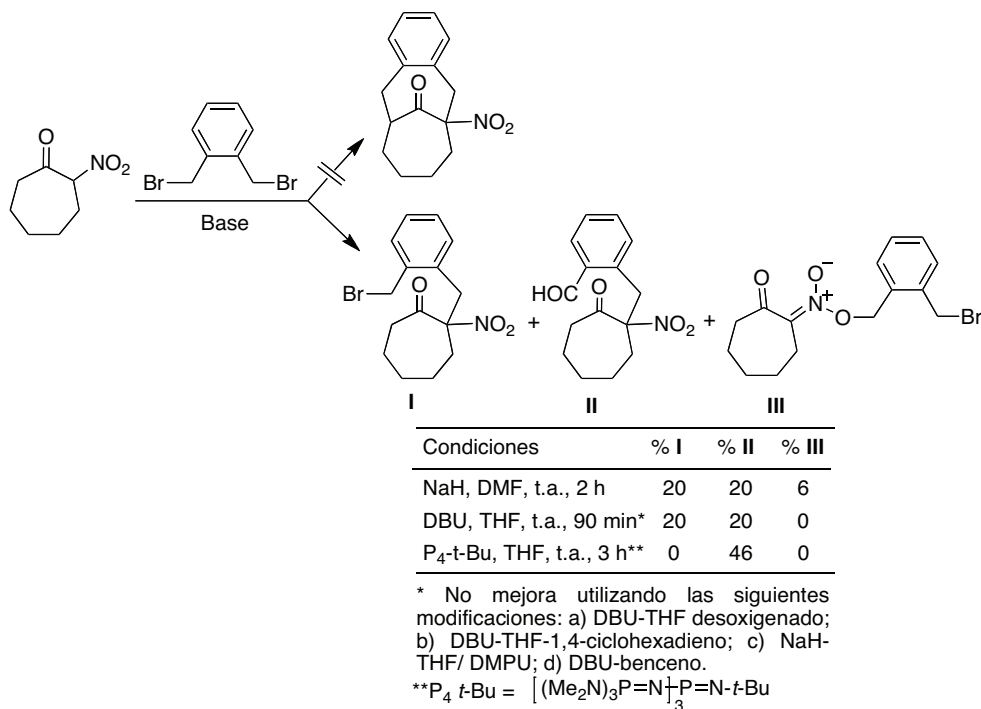
¹²⁸ Revisión de la arilación de compuestos carbonílicos con haluros de arilo catalizada por paladio: Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 161. Ver también la referencia 123.

¹²⁹ Ver, por ejemplo: (a) Scheffler, D.; Grothe, H.; Willner, H. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 335. (b) Schweitzer F.; Mirabel P.; George C. *J. Atmos. Chem.* **1999**, 34, 101.

4.2. SÍNTESIS DE DERIVADOS FUSIONADOS DE SISTEMAS DE BICICLO[n.4.1]ALCANO Y COMPUESTOS RELACIONADOS

4.2.1. Introducción

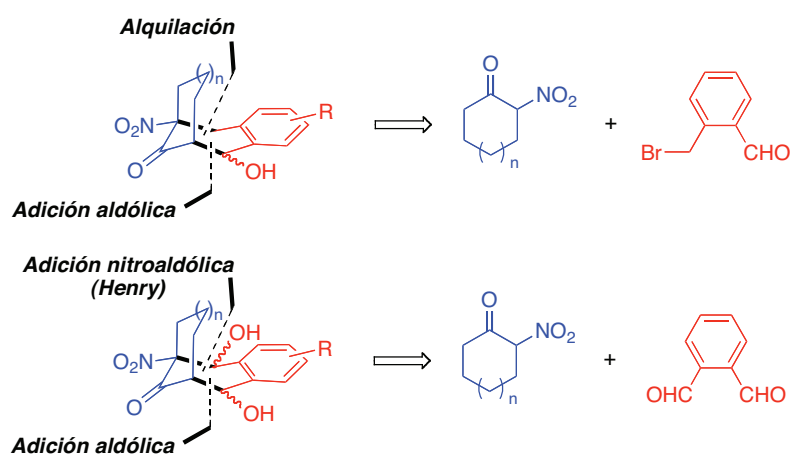
En un trabajo previo de nuestro grupo¹⁰¹ se realizó un intento de obtención de sistemas de 1-nitrobiciclo[4.4.1]decano por doble alquilación de la 2-nitrocicloheptanona con haluros *o*-dibencílicos.¹³⁰ Sin embargo, esta reacción proporcionó únicamente una mezcla del producto de C-monoalquilación, su derivado de oxidación a aldehído y una pequeña cantidad del producto de O-alquilación (esquema 4.13). Por este motivo, este método fue abandonado como procedimiento de obtención de sistemas bicíclicos.



Esquema 4.13

¹³⁰ Precedente de la obtención de derivados de biciclo[4.2.1]nonano a partir de ciclopentanonas α,α' -diactivadas con grupos éster y dihaluros bencílicos: Lavoisier, T; Rodriguez, J. *Synlett* **1995**, 1241.

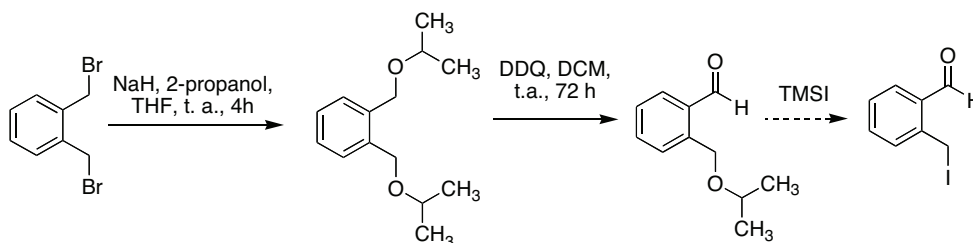
En el presente trabajo nos propusimos investigar de nuevo la preparación de sistemas bicíclicos en un solo paso por medio de procesos dominó aniónicos que implicaran la activación sucesiva de las posiciones α y α' de α -nitrocicloalcanonas para permitir su reacción con especies dielectrófilas, eligiendo con este fin derivados del *o*-(halometil)-benzaldehído y del *o*-ftalaldehído (esquema 4.14).



Esquema 4.14

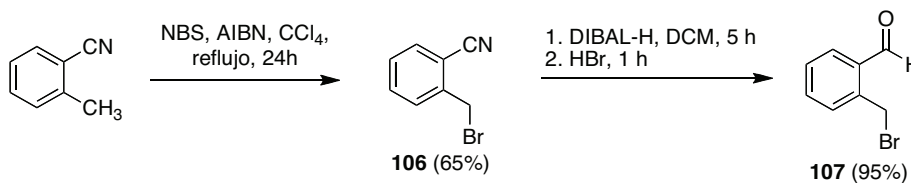
4.2.2. Estudio de la reacción entre aniones de α -nitrocicloalcanonas y derivados de *o*-halometilbenzaldehído

La síntesis de los dielectrófilos necesarios para el primero de los estudios mencionados se planeó inicialmente utilizando un método bibliográfico que consiste en la obtención de un éter isopropílico doble a partir de bromuro de *o*-dibromobencilo y alcohol isopropílico en medio básico, seguida de la posterior oxidación selectiva de una de las funciones éter a aldehído empleando diclorodicianoquinona (DDQ) y la transformación de la segunda función éter en el grupo halometilo.¹³¹ Sin embargo, en nuestro caso fracasó la etapa de iodación, a pesar de los numerosos intentos realizados (esquema 4.15).



Esquema 4.15

Ensayamos entonces un procedimiento alternativo, consistente en la halogenación alílica del *o*-metilbenzonitrilo para dar **106**, seguida de reducción del grupo nitrilo a imina por tratamiento con DIBAL-H y una posterior hidrólisis ácida que conduce al aldehído **107** deseado (esquema 4.16).¹³²

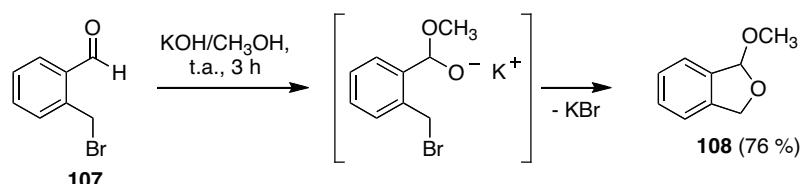


Esquema 4.16

¹³¹ Wang, W.; Li, T.; Attardo, G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6598.

¹³² Zhang, X-X.; Lippard, S. J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5298

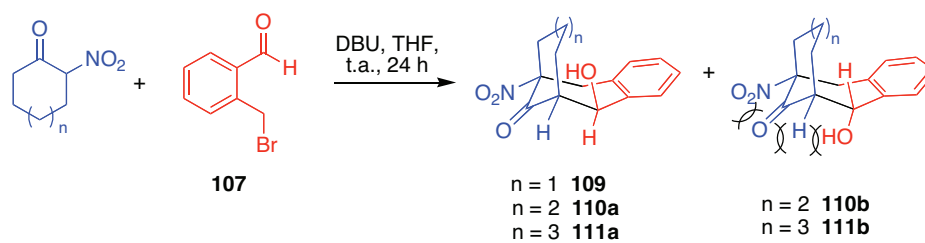
Una vez disponible el compuesto **107**, ensayamos inicialmente su reacción con α -nitrocicloheptanona en presencia de hidróxido potásico en metanol, que son condiciones habituales en reacciones de adición nitroaldólica.¹³³ Sin embargo, en nuestro caso recuperamos la α -nitroacetona inalterada y observamos la transformación de **107** en el acetal cíclico **108**, probablemente a través del mecanismo resumido en el esquema 4.17.



Esquema 4.17

La observación anterior indicó la necesidad de emplear bases no nucleófilas. Tras varios ensayos, encontramos que el tratamiento de la α -nitrociclohexanona, α -nitrocicloheptanona o la α -nitrociclooctanona con el compuesto **107** en presencia de DBU dio lugar a la secuencia de alquilación/adición aldólica intramolecular esperada, que resultó ser diastereoselectiva y proporcionó mezclas de los compuestos **109** y **110a,b** y **111a,b** en relación 3:1 (esquema 4.18 y tabla 4.4). Puesto que la adición aldólica es reversible y se utilizan tiempos de reacción largos, es probable que los productos mayoritarios **a** sean los de control termodinámico. La menor estabilidad de la estructura **b** puede atribuirse a una mayor compresión estérica en la región que contiene los grupos funcionales.

¹³³ Puede encontrarse un comentario de los principales promotores de la reacción nitroaldólica en: Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7919.



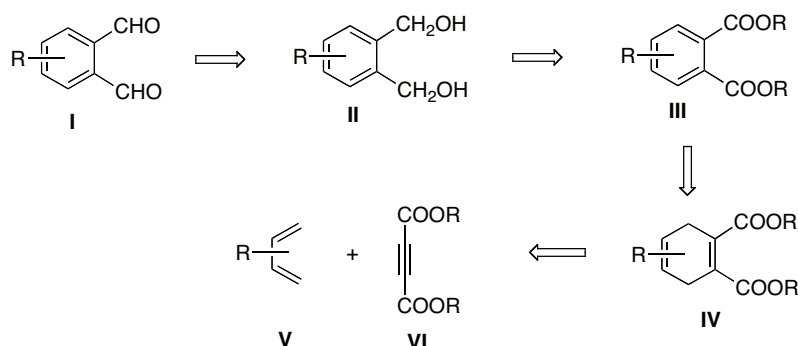
Esquema 4.18

Tabla 4.4

n	Rto. (%)	a/b
1	80	1:0
2	85	3:1
3	92	3:1

4.4.3. Estudio de la reacción entre aniones de α -nitrocicloalcanonas y *o*-dialdehídos aromáticos

Los derivados de *o*-ftalaldehído necesarios como material de partida se obtuvieron utilizando métodos bibliográficos, que se resumen en el esquema 4.19. En este planteamiento, los dialdehídos **I** proceden de la oxidación de los derivados de bencenodimetanol **II**, que a su vez son obtenidos por reducción de los correspondientes ácidos carboxílicos o sus ésteres (**III**), que en algunas ocasiones son comerciales. En caso contrario, puede accederse a los compuestos **III** por deshidrogenación de los derivados de ciclohexadieno **IV**, que a su vez procederían de una reacción de Diels-Alder entre derivados de butadieno (**V**) y butinodioatos de alquilo (**VI**).¹³⁴

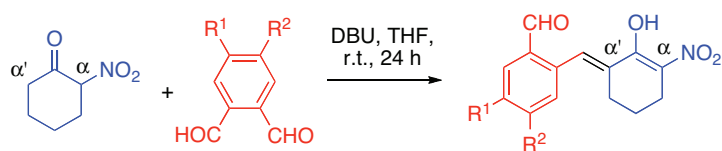


Esquema 4.19

Mencionaremos, en primer lugar, los resultados obtenidos en la reacción entre la α -nitrociclohexanona y *o*-dialdehídos simétricos, que están resumidos en el esquema 4.20 y en la tabla 4.5. Los únicos productos observados fueron los compuestos **112** y **113**, procedentes de un proceso de alquilidenilación de la posición α' del material de partida, que se obtuvieron de forma

¹³⁴ (a) Farooq, O. *Synthesis* **1994**, 1035. (b) Arroyo, F. Trabajo de investigación para el Máster en Ciencias Farmacéuticas. Universidad Complutense, 2008.

diastereoselectiva como isómeros *E*.¹³⁵ Aunque no corresponde a nuestro objetivo inicial, esta reacción es interesante porque constituye el primer ejemplo de una α' -alquilidenilación de un sistema de α -nitro cetona en un solo paso. La transformación relacionada consistente en la γ -alquilidenilación de compuestos β -dicarbonílicos, mucho más estudiada, es también un problema sintético difícil, que sólo ha empezado a resolverse recientemente.¹³⁶



Esquema 4.20

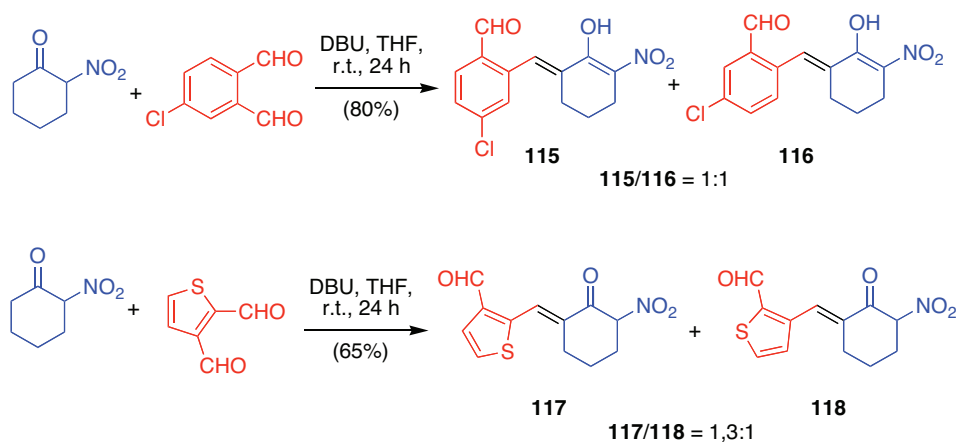
Tabla 4.5

Compuesto	R ¹	R ²	Rto. (%)
112	H	H	95
113	Cl	Cl	82
114	-CH=CH-CH=CH-		87

¹³⁵ El compuesto **114**, que estaba presente exclusivamente en la forma *E* en el crudo de reacción, se isomerizó durante proceso de purificación en columna, no pudiéndose aislar un único isómero.

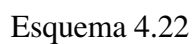
¹³⁶ (a) Charonnet, E.; Filippini, M. H.; Rodriguez, J. *Synthesis* **2001**, 788. (b) Habib-Zahmani, H.; Hacini, S.; Charonnet, E.; Rodriguez, J. *Synlett* **2002**, 1827.

Cuando se emplearon aldehídos no simétricos, concretamente el 3-cloroftalaldehído y el tiofeno-2,3-dicarbaldehído, se observó la formación de los dos regioisómeros posibles (**115-116** y **117-118**, respectivamente). Estos compuestos se obtienen en relación casi equimolecular (esquema 4.21).



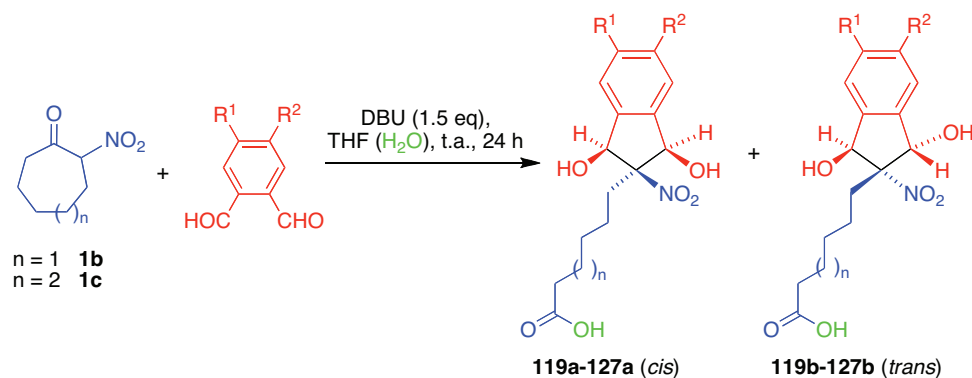
Esquema 4.21

En el esquema 4.22 se propone un mecanismo que permite explicar la formación de los derivados de α -alquilidenilación, consistente en un proceso dominado aniónico que se inicia con una adición nitroaldólica en la posición α , más ácida, seguida de una adición aldólica a la posición α que genera el sistema bicíclico deseado. Sin embargo, la presencia del grupo alcóxido en la posición β respecto al nitro permite que el biciclo se abra en una reacción de tipo retro-nitroaldólica originando el intermedio **I**, en el cual tiene lugar una reacción final de eliminación promovida por la base para originar el producto observado. En la mayor parte de los casos, éste se encuentra exclusivamente en forma del tautómero enol, estabilizado por un enlace de hidrógeno intramolecular y más conjugado que la forma oxo.



Las reacciones análogas llevadas a cabo a partir de la α -nitrocicloheptanona y la α -nitrociclooctanona mostraron un comportamiento diferente, que condujo al aislamiento de derivados de indano (esquema 4.23). Estas reacciones transcurrieron con buenos rendimientos y mostraron un elevado nivel de diastereoselectividad, ya que sólo se observaron dos de los seis diastereoisómeros posibles, siendo uno de ellos claramente mayoritario. Las reacciones que parten del 3,4-dimetilftalaldehído, el único que presenta dos sustituyentes alquílicos, y para cuyos grupos aldehído cabe esperar una

menor electrofilia a causa del efecto donador de dichos sustituyentes, presentan rendimientos algo inferiores de producto aislado (tabla 4.6).



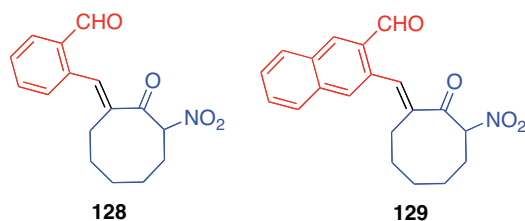
Esquema 4.23

Tabla 4.6

Comp.	n	R ¹	R ²	Rto (%)	a/b
119	1	H	H	81	4:1
120	1	CH ₃	H	96	1:0
121	1	CH ₃	CH ₃	75 ^a	1:0
122	1	Cl	H	85	1:0
123	1	Cl	Cl	78	1:1
124	1	-CH=CH-CH=CH-		76	3:1
125	2	H	H	72	3:1
126	2	CH ₃	CH ₃	70 ^a	1:0
127	2	-CH=CH-CH=CH-		66	3:1

^aBasado en material de partida no recuperado (rendimientos aislados, 44% de **121**, 29% de **126**)

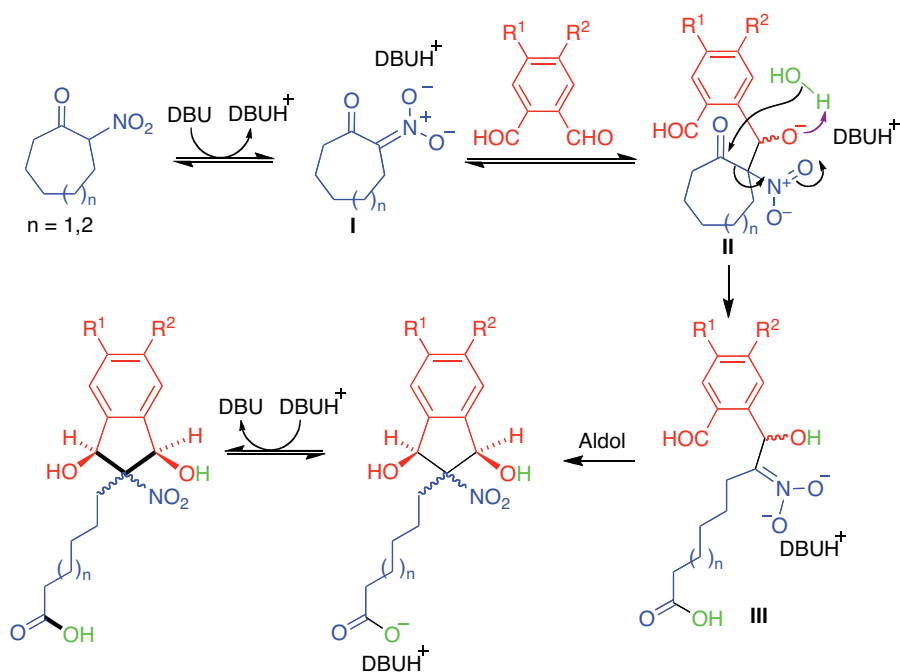
Solamente en dos casos, concretamente las reacciones entre la α -nitrociclooctanona y el *o*-ftalaldehído o el *o*-naftalaldehído que conducen a los compuestos **125** y **127**, se aisló una pequeña cantidad (20% y 22%, respectivamente) de productos de γ -alquilidenilación, los compuestos **128** y **129**:



El mecanismo propuesto para la formación de los derivados de indano se resume en el esquema 4.24. Se trata de un proceso dominó aniónico que comienza con el ataque nucleófilo de la posición activada de la nitroacetona a uno de los carbonilos del dialdehído en una reacción de Henry, seguida de la apertura del ciclo en el aducto **II** a través de una reacción de tipo retro-Dieckmann por ataque de un hidróxido generado a partir del anión alcóxido formado en la etapa de adición y una molécula de agua presente en el medio de reacción para dar el intermedio **III**.¹³⁷ Una vez abierto, el nitronato **III** vuelve a cerrarse dando lugar a un sistema de indano a través de una segunda reacción nitroaldólica. Por tanto, la reacción global comprende un total de tres pasos, en los que se generan dos enlaces C-C y un enlace C-O en una única operación.¹³⁸ Puede considerarse, además, una reacción multicomponente, siendo el tercer componente la molécula de agua.

¹³⁷ Esta apertura del aducto de Henry, que no fue observada en el intermedio **I** formado a partir de la nitrociclohexanona, puede explicarse por la menor estabilidad del ciclo de siete eslabones frente al de seis, ya mencionada en otras ocasiones.

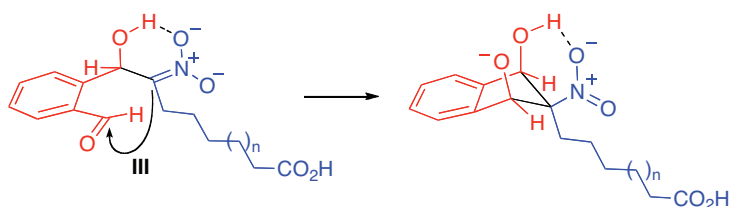
¹³⁸ Aunque este proceso carece de precedentes, se conocía la obtención de derivados de indano-1,3-diol a partir de ftalalehídos y nitrometano, nitroetano o nitroacetato de etilo en medio básico (carbonato sódico): Baer, H. H.; Achmatowicz, B. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3180.



Esquema 4.24

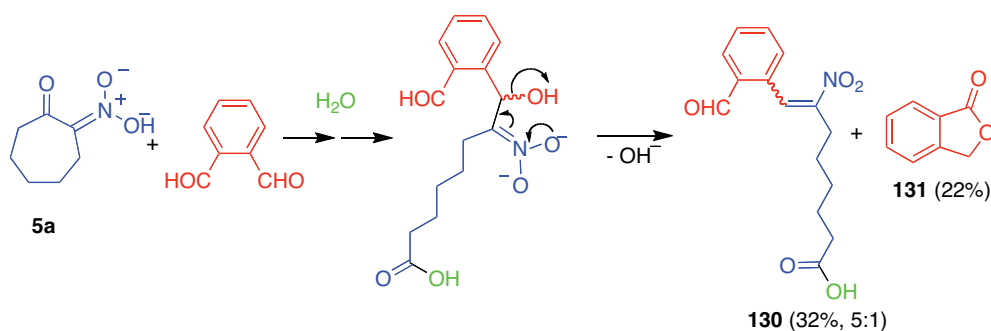
Durante la reacción que conduce a los derivados de indano se crean tres estereocentros, de los cuales los dos que soportan los grupos hidroxilos presentan siempre la misma disposición relativa *cis*, de acuerdo con lo descrito en la bibliografía para otros derivados de indano-1,3-diol.¹³⁹ Se observa también una diastereoselección parcial hacia el derivado que presenta el grupo nitro hacia el mismo lado del plano que los grupos hidroxilo. Esta selección puede explicarse a través de la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el grupo nitro y el primer grupo hidroxilo que se genera durante la ciclación del intermedio **III**. Este enlace bloquea una de las caras de la molécula y obliga al anión nitronato a llevar a cabo el ataque final preferentemente por la cara opuesta, de modo que en el producto mayoritario los tres grupos funcionales quedan hacia el mismo lado (esquema 4.25).

¹³⁹ (a) Zen, S.; Takeda, Y.; Yasuda, A.; Umezawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 431. (b) Nordenson, S.; Skramstad, J.; Flotra, E. *Acta Chem. Scand. B* **1984**, *38*, 461.



Esquema 4.25

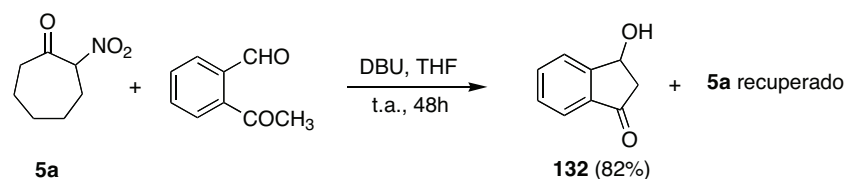
Durante los estudios de optimización de la reacción, se realizaron varios ensayos con bases diferentes al DBU. La trietilamina y el carbonato potásico conducen de igual manera a sistemas de indano, pero requieren tiempos de reacción mucho más largos (hasta 5 días en el caso del K_2CO_3) y la diastereoselectividad observada es peor. Cuando se utilizó hidróxido potásico en metanol, se obtuvo una pequeña cantidad del derivado de indano correspondiente, pero el producto mayoritario de la reacción fue el compuesto **130**, procedente de la eliminación de hidróxido en el intermedio de la apertura de tipo retro-Dieckmann, junto con **131**, que procede de una reacción intramolecular de Cannizzaro seguida de lactonización (esquema 4.26). Por tanto, se puede concluir que la base más adecuada para este tipo de reacciones es el DBU.



Esquema 4.26

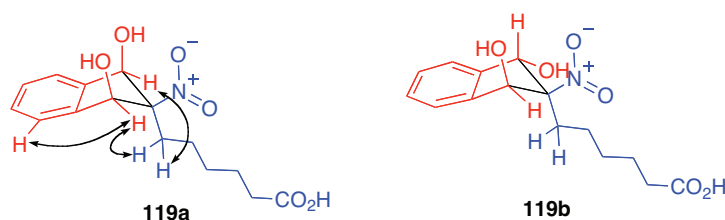
También se ensayó el empleo de otros tipos de derivados aromáticos *o*-dicarbonílicos, aunque sin éxito. Así, la reacción entre la α -nitrocicloheptanona y el 2-acetilbenzaldehído condujo únicamente a nitro cetona de partida

recuperada y a 3-hidroxi-1-indanona **132**, procedente de una reacción adición aldólica intramolecular del 2-acetilbenzaldehído (esquema 4.27).



Esquema 4.27

La configuración relativa de los estereocentros del diastereoisómero mayoritario (estructura **a**) de los compuestos **119-127** se ha determinado a través de experimentos NOE, en los que se observa una correlación entre los protones de las posiciones 1' y 3' con los H-6 de la cadena alifática. Como ejemplo, se representan los efectos NOE encontrados en el compuesto **119a**. Además, la simetría interna de la molécula se pone de manifiesto por la equivalencia de las señales de C_{1'}-C_{3'}, C_{4'}-C_{7'} y C_{5'}-C_{6'} en todos los compuestos excepto **120** y **122**. En cuanto al diastereoisómero minoritario **119b**, proponemos que es el epímero de **119a** en C-1, debido a que este compuesto muestra dos singletes diferentes para los protones vecinos a hidroxilo, lo que indica que carece de plano de simetría interna.



5. SÍNTESIS DE MACROCICLOS BASADA EN LA APERTURA DE SISTEMAS DE α -NITROCETONA

5.1. INTRODUCCIÓN

La síntesis de estructuras macroheterocíclicas con utilidad como ligandos en química supramolecular (éteres corona y sus aza y tia análogos, criptandos, torandos, calixarenos, etc.) ha sido estudiada con detalle.¹⁴⁰ Sin embargo, la preparación de carbociclos de tamaño medio (anillos de 8-11 miembros) y, especialmente, la de macrocarbociclos (anillos de 12 miembros o más) está todavía muy poco desarrollada.

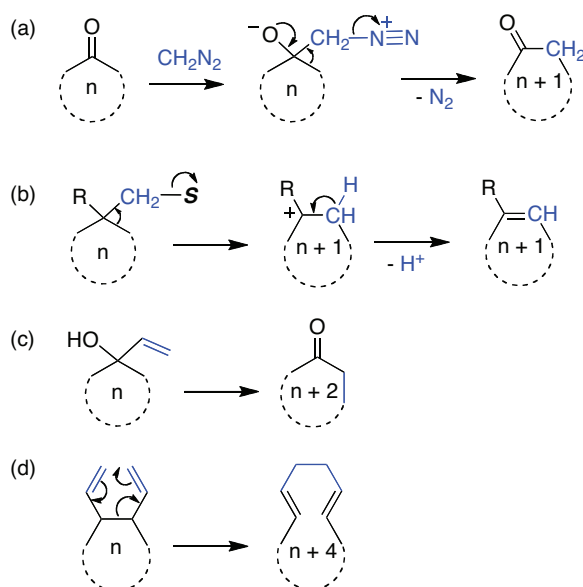
El método más habitual para la formación de macrociclos supone la creación del anillo en una reacción intramolecular en la que se unen entre sí los dos extremos de un precursor lineal, con o sin ayuda de una conexión temporal.¹⁴¹⁻¹⁴² Para evitar procesos de polimerización, la etapa de macrociclación debe llevarse a cabo en condiciones de alta dilución, y normal-

¹⁴⁰ Monografías: (a) Parker, D. (ed.) *Macrocyclic synthesis: A practical approach*. Oxford University Press, 1996. (b) Diederich, F.; de Meijere, A. *Modern supramolecular chemistry: Strategies for macrocycle synthesis*. Wiley-VCH, 2008.

¹⁴¹ (a) Revisión de la síntesis de productos naturales a través de reacciones de cierre de anillo por macrociclación: Meng, Q.; Hesse, M. *Top. Curr. Chem.* **1991**, *165*, 109. Algunos ejemplos posteriores de formación de macrocarbociclos por este método: (b) Yu, Y.; Yamanaka, M.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 407. (c) Soucy, P.; Dory, Y. L.; Deslongchamps, P. *Synlett* **2000**, 1123. (d) Evans, D. A.; Starr, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531.

¹⁴² Revisión de la síntesis de macrociclos con la ayuda de efectos de plantilla (*template effects*): Laughrey, Z. R.; Gibb, B. C. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *249*, 67.

mente tiene lugar con rendimientos sólo moderados. Como alternativa, se han desarrollado metodologías que permiten el acceso a ciclos de tamaño medio y macrociclos por medio de reacciones de expansión de anillo,¹⁴³ algunas de las cuales se resumen en el esquema 5.1. Así, es posible expandir anillos carbocíclicos en un átomo mediante la transposición de Wolff (esquema 5.1.a) u otras reacciones que representan una migración 1,2 como las reacciones de Schmidt, Baeyer-Villiger y Tiffenau-Demjanov. También se han utilizado transposiciones de tipo Wagner-Meerwein para incrementar en un átomo el tamaño de carbociclos (esquema 5.1.b). Una reacción de migración formal 1,3 de alcoholes alílicos¹⁴⁴ se ha utilizado para lograr la inserción de dos átomos (esquema 5.1.c), y la transposición de Cope ha permitido conseguir expansiones de cuatro átomos (esquema 5.1.d).



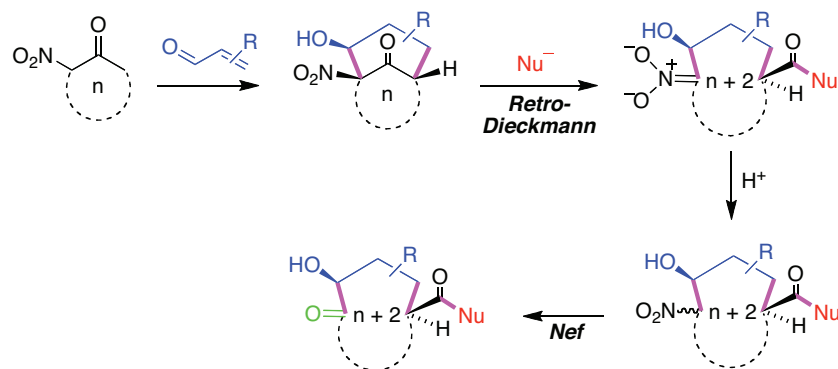
Esquema 5.1

En este contexto, nuestro planteamiento consiste en aprovechar la elevada estabilidad de los aniones nitronato para facilitar la apertura por

¹⁴³ Monografía: Hesse, M. Ring Enlargement in Organic Chemistry. VCH, 1991.

¹⁴⁴ Thies, R.W.; Meshgini, M.; Chiarello, R.H.; Seitz, E.P. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 185.

nucleófilos de los sistemas de biciclo[n.3.1]alcano descritos en el capítulo 3, dando lugar a la inserción de dos carbonos en el anillo de la α -nitro cetona de partida, ya que se incorporan tres átomos del derivado de acroleína pero se pierde el del grupo carbonilo. En principio, cabe esperar que el proceso de apertura del sistema bicíclico sea diastereoselectivo en sí, aunque es probable que la etapa final de protonación del anión nitronato intermedio pueda ocurrir desde ambas caras del anión, dando lugar a una mezcla de dos diastereoisómeros. Además, los macrociclos resultantes deben presentar al menos tres grupos funcionales (hidroxilo, carbonilo y nitro), que pueden prestarse a manipulación posterior. Por ejemplo, debe ser posible la transformación del grupo nitro en carbonilo por medio de una reacción de Nef (esquema 5.2).

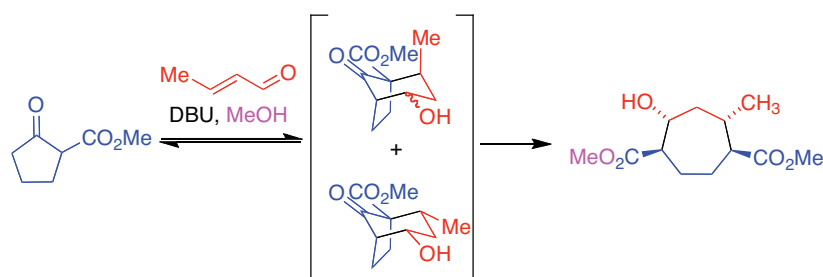


Esquema 5.2

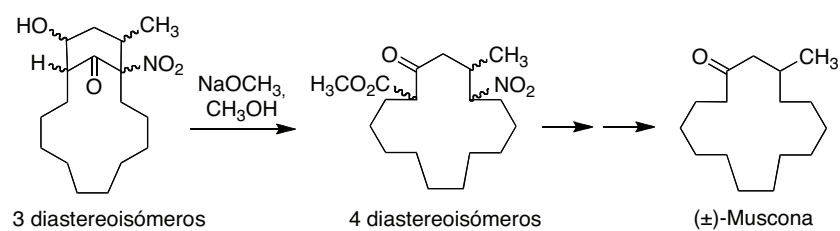
La apertura por nucleófilos de sistemas de biciclo[3.2.1]octano por medio de reacciones de tipo retro-Dieckmann para dar lugar a anillos de cicloheptano ha sido estudiada con detalle por el grupo de Rodríguez, el cual ha desarrollado una secuencia dominó que denominan “cascada MARDi” (Michael-aldol-retro Dieckmann).¹⁴⁵ En este proceso, la reacción entre el 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo y derivados de acroleína en presencia de DBU y metanol conduce de forma diastereoselectiva a cicloheptanos altamente

¹⁴⁵ Coquerel, Y.; Filippini, M. H.; Bensa, D.; Rodríguez, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3078.

funcionalizados procedentes de la apertura de tipo retro Dieckmann de una mezcla de intermedios bicíclicos, en condiciones de control termodinámico (esquema 5.3). Sin embargo, la cascada MARDi no ha podido aplicarse a la síntesis de anillos de tamaño superior a 7 eslabones.



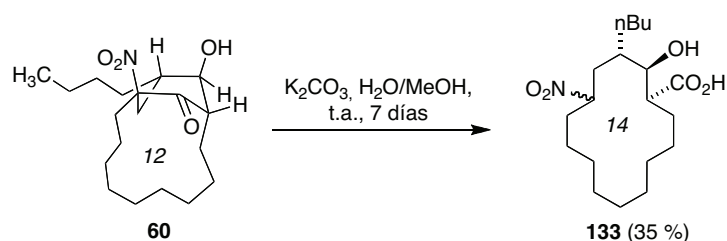
Mencionaremos también que el grupo de Hesse ha descrito ejemplos aislados de apertura de sistemas bicíclicos relacionados con los nuestros aunque sin describir su resultado estereoquímico, especialmente en el contexto de la síntesis total de la muscona (esquema 5.4).⁷¹



Esquema 5.4

5.2. APERTURA DE SISTEMAS BICÍCLICOS POR HIDRÓXIDO

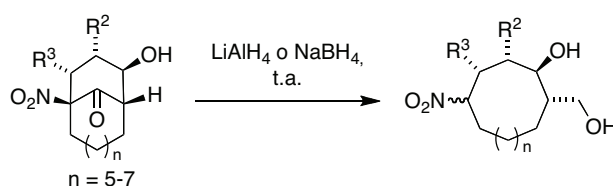
Puesto que el estudio de Hesse previamente mencionado se había centrado únicamente en derivados del sistema de derivados de 1-nitrobiciclo[n.3.1]alcanona, en forma de mezclas de diastereoisómeros, nuestro experimento inicial tenía como finalidad estudiar la aplicación de sus condiciones a un diastereoisómero único (compuesto **60**) para poder estudiar las consecuencias estereoquímicas de la reacción de apertura. Como se indica en el esquema 5.4, el tratamiento de **60** con una disolución de carbonato potásico en metanol-agua (10:1), que genera hidróxido *in situ*, dio lugar a una reacción de apertura muy lenta, que condujo con rendimiento moderado al compuesto **130** en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros en relación 1:1 (esquema 5.5).



Esquema 5.5

5.3. APERTURA DE SISTEMAS BICÍCLICOS POR DONADORES DE HIDRURO

El resultado anterior puede considerarse malo, tanto por el bajo rendimiento como por la nula diastereoselección, lo cual puso de manifiesto las deficiencias del protocolo de Hesse como método de síntesis de carbociclos y nos indujo a tratar de mejorarlo. Tras algunos ensayos infructuosos con diversos nucleófilos, descubrimos que los reactivos donadores de hidruro constituían una buena alternativa a los alcóxidos, proporcionando macrociclos con rendimientos entre el 37-69 %, de nuevo como mezclas de diastereoisómeros que difieren en la configuración del carbono vecino al grupo nitro (esquema 5.6 y tabla 5.1).



Esquema 5.6

Tabla 5.1

Compuesto de partida	Producto	R ²	R ³	n	Reductor	Tiempo (h)	Rto. (%)	d.r.
53	134	H	CH ₃	5	LiAlH ₄	24	69	4,5:1
56	135	nC ₄ H ₉	H	6	NaBH ₄	48	85	1:1
60	136	nC ₄ H ₉	H	7	NaBH ₄	120	65	2:1
61	137	H	CH ₃	7	LiAlH ₄	24	37	1,3:1

También investigamos la posibilidad de poner a punto un proceso dominó que combinara la apertura del sistema de nitro cetona con una reacción de Nef para originar dihidroxicetonas en forma de un único diastereoisómero. Aunque nuestra previsión inicial era que, de acuerdo con la bibliografía, sería necesario utilizar condiciones fuertemente ácidas para la reacción de Nef,¹⁴⁶ en

¹⁴⁶ Revisiones de la reacción de Nef: (a) Pinnick, H. W. *Org. React.* **1990**, 38, 655. (b) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1017.

general bastó con las condiciones suavemente ácidas del aislamiento. Así, el tratamiento de los compuestos **51-55** y **57** con borohidruro sódico en acetonitrilo-agua seguido de adición de ácido clorhídrico acuoso diluido (2 N) y extracción proporcionó los macrociclos esperados **138-150**. Cuando se partió de los bicíclicos **58-61**, procedentes de la α -nitrociclododecanona, se obtuvieron las dihidroxicetonas en algunas ocasiones (compuestos **145**, **147** y **149**), pero en general, y especialmente con tratamientos prolongados, se observó su ciclación espontánea a los correspondientes acetales cíclicos **144**, **146**, **148** y **150** (esquema 5.7 y tabla 5.2).

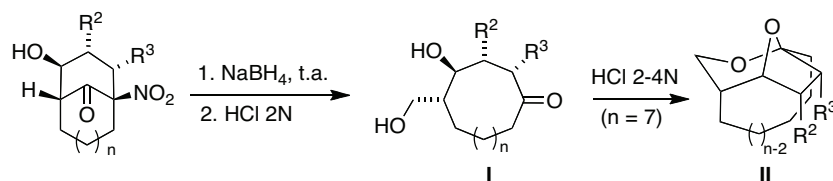
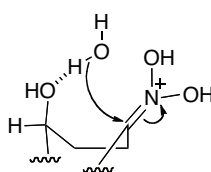


Tabla 5.2

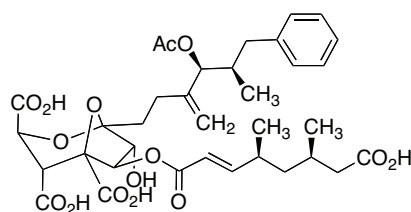
Comp. partida	Producto	R ²	R ³	n	Tiempo NaBH ₄ (h)	Tiempo HCl (h)	Rto. I, %	Rto. II, %
51	138	H	H	5	72	1	62	0
52	139	CH ₃	H	5	48	5	80	0
53	140	H	CH ₃	5	72	5	84 ^a	0
54	141	H	H	6	48	12	51	0
55	142	CH ₃	H	6	48	3	64	0
57	143	H	CH ₃	6	48	3	56	0
58	144	H	H	7	5	1	0	100
59	145	CH ₃	H	7	48	1	100	0
59	146	CH ₃	H	7	48	48	0	94 ^b
60	147, 148	<i>n</i> C ₄ H ₉	H	7	48	2	45 (147)	45 (148)
60	148	<i>n</i> C ₄ H ₉	H	7	48	48	0	90 ^b
61	149, 150	H	CH ₃	7	48	2	49 (149)	49 (150)
61	150	H	CH ₃	7	48	48	0	99 ^b

^a Como una mezcla de dos diastereoisómeros en relación 1:1, por epimerización del estereocentro unido a R³. ^b En estos casos fue necesario emplear HCl 4N para conseguir la formación del acetal.

Llama la atención la facilidad con la que ocurre la reacción de Nef, que normalmente requiere el empleo de ácidos altamente concentrados,¹⁴⁶ y que quizá pueda atribuirse a una asistencia a la etapa de hidrólisis por parte del hidroxilo en γ respecto al grupo nitro:



El fragmento estructural de 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano de los compuestos **144**, **146**, **148** y **150** es interesante, por estar presente en productos naturales de la familia del ácido zaragóxico, que han despertado gran interés sintético¹⁴⁷ debido a su complejidad estructural y a su capacidad de reducir los niveles sanguíneos de colesterol por inhibir la escualeno sintasa.¹⁴⁸



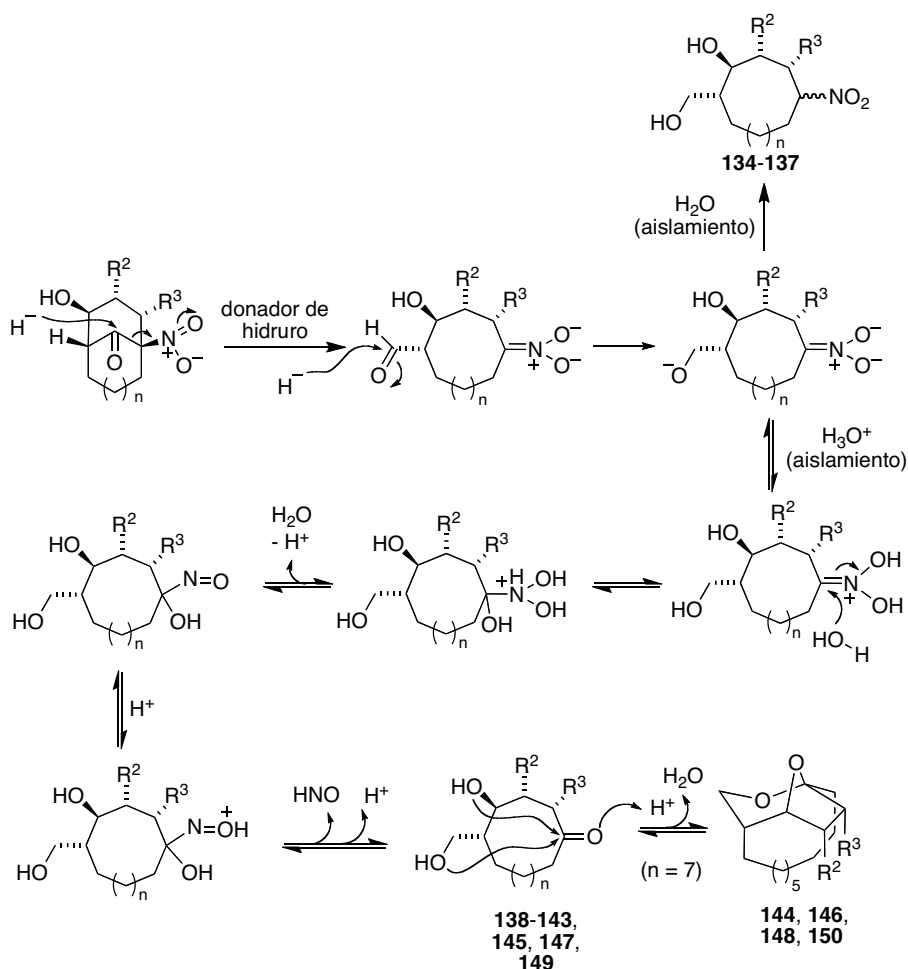
Ácido zaragóxico A (escualestatina 1)

El conjunto de reacciones que explica la formación de los productos observados se resume en el esquema 5.8, y constituye un proceso dominó que consta de la apertura reductora del sistema de α -nitro cetona a través de una reacción de tipo retro-Dieckmann y la reducción del grupo aldehído así generado a hidroximetilo, originando los compuestos **134-137**. Si el

¹⁴⁷ Revisiones: (a) Nadin, A.; Nicolaou, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1622. (b) Armstrong, A.; Blench, T. J. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9321.

¹⁴⁸ Bergstrom, J. D.; Dufresne, C.; Bills, G. F.; Nallin-Omstead, M.; Byrne, K. *Annu. Rev. Microbiol.* **1995**, 49, 607.

aislamiento final se lleva a cabo en medio ácido, tiene lugar, además, la hidrólisis del nitrocicloalcano a cetona a través de una reacción de Nef, resultando los compuestos **138-143**, **145**, **147** y **149**. En el caso $n = 7$ se observa, además, la formación de acetales cíclicos de estructuras **144**, **146**, **148** y **150** si el contacto con el ácido es lo bastante prolongado o, en algunos casos, con ácidos algo más concentrados.



Esquema 5.8

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1.- INFORMACIÓN GENERAL

Los **puntos de fusión** se han determinado en un microscopio de platina calentadora tipo Kofler de la empresa Reichert, modelo 723, y figuran sin corregir.

Los **análisis elementales cuantitativos** por combustión de carbono, hidrógeno y nitrógeno se han realizado en el Servicio de Microanálisis Elemental de la Universidad Complutense, utilizando un analizador elemental Leco CHNS 932.

Los espectros de absorción en el **infrarrojo** se han registrado empleando un espectrofotómetro de transformada de Fourier modelo Perkin Elmer Paragon 1000. Las muestras se prepararon en forma de comprimidos (bromuro potásico), o bien en forma de película, preparada por evaporación

de unas gotas de una disolución de la muestra sobre una ventana de cloruro sódico.

La **espectrometría de resonancia magnética nuclear** se ha realizado en el Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Complutense y se ha utilizado un instrumento Bruker AC-250 (posteriormente Bruker AM-250), que opera a 250 MHz para ^1H -RMN y 63 MHz para ^{13}C -RMN.

La **espectrometría de masas** se ha realizado en el Servicio de Espectroscopía de la Universidad Complutense, realizando la ionización por impacto electrónico (EI) o mediante la técnica de electrospray (ESI).

Los estudios de **difracción de rayos X** han estado a cargo del Servicio de Difracción de Rayos X de la Universidad de Salamanca.

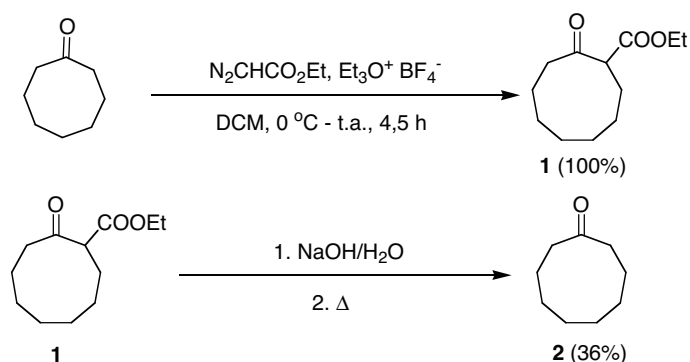
Para el seguimiento de las reacciones por **cromatografía en capa fina** se emplearon placas Scharlau Cf 530 o Macherey-Nagel Alugram Sil G/UV₂₅₄, con indicador fluorescente, utilizando para visualizar las manchas una lámpara Camag UV-II (254 y 366 nm).

Las separaciones **por cromatografía líquida** preparativa se llevaron a cabo en columnas de gel de sílice SDS 60 ACC o Scharlau Ge 048.

Todos los **reactivos** empleados son de procedencia comercial (Panreac, Probus, Scharlau, Merck, Fluka, Aldrich) y en su mayoría se han empleado sin purificar. Los disolventes se han purificado y secado por los procedimientos habituales. La expresión "éter de petróleo" se refiere a la fracción de punto de ebullición 40-60 °C.

6.2.- SÍNTESIS DE 2-NITROCICLOALCANONAS

a) Síntesis de ciclononanona (2).



Sobre una disolución de ciclooctanona (4,00 g; 0,031 mol) en 20 ml de diclorometano seco, a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y bajo atmósfera de argón, se adicionan 6,0 ml de diazoacetato de etilo. Tras 5 minutos de agitación, se añade gota a gota, durante 30 minutos, una disolución de 20,4 g (0,10 mol) de tetrafluoborato de trietilxonio en 40 ml de DCM observándose el desprendimiento de nitrógeno y el aumento de la temperatura hasta $35\text{ }^\circ\text{C}$ para luego volver a temperatura ambiente. Durante este tiempo, la reacción pasa de amarillo a marrón oscuro. Al cabo de 4,5 horas se adicionan 250 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se agita vigorosamente durante 2 horas. Se separan las fases y se lava la fase acuosa con diclorometano (5 x 20 ml). Se recoge la fase orgánica, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida, obteniéndose 6,57 g de 2-oxociclononanilcarboxilato de etilo (**1**). A continuación, se añaden 28 ml de una disolución de NaOH 2 N y 12 ml de H_2O , se agita vigorosamente durante 4 horas a temperatura ambiente y a continuación se lava con éter etílico (3 x 20 ml). La fase acuosa se deja a reflujo durante toda la noche, y se observa la aparición de dos fases, que se separan y la fase acuosa se extrae con éter etílico (3 x 20 ml). El conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora y proporciona 1,78 g de **2**, en forma de aceite amarillo, con un rendimiento del 36%.

*Datos del compuesto 1:*¹⁴⁹

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 12,00 (s, 1H, forma *enol*); 4,20-3,87 (m, 10H, forma *oxo* y *enol*); 3,61-3,35 (m, 1H, forma *enol*); 2,46-1,00 (m, 28H, forma *oxo* y *enol*) ppm.

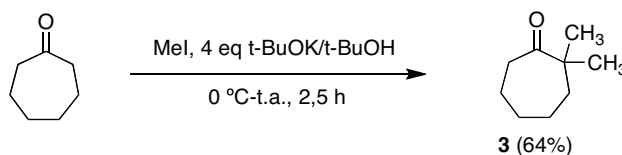
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: Forma *oxo*: 211,1; 175,4; 60,7; 58,3; 42,0; 26,6; 25,4; 24,6; 24,1; 23,9; 23,5; 13,6 ppm.
Forma *enol*: 172,9; 169,4; 99,7; 59,8; 41,5; 31,0; 26,5; 25,7; 24,8; 24,2; 23,6; 13,9 ppm.

*Datos del compuesto 2:*¹⁴⁹

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,23-2,19 (m, 2H); 1,70-1,57 (m, 2H); 1,42-1,25 (m, 2H); 1,20-1,12 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 217,3; 42,9; 26,4; 24,5; 23,7 ppm.

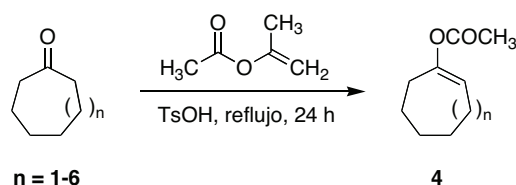
¹⁴⁹ Hunger, J.; Wolff, C.; Tochtermann, W.; Peters, E.-M.; Peters, K.; Georg, H.; von Schering, H. G. *Chem. Ber.* **1986**, 119, 2722.

Síntesis de la 2,2-dimetilcicloheptanona (3).

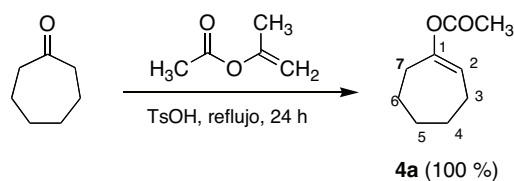
A un matraz que contiene *t*-BuOK (4,2 g; 0,038 mol) bajo atmósfera inerte de argón se adicionan 30 ml de *t*-BuOH, destilado sobre CaH₂. La suspensión se agita y una vez que se ha disuelto la base, se añade, a temperatura ambiente, 1 g (0,0089 mol) de cicloheptanona. Tras 5 minutos la reacción se enfría en baño de hielo y se adicionan poco a poco 8,2 g (0,58 mol) de yoduro de metilo, observándose la formación de un precipitado blanco. Al cabo de 30 minutos se lleva a temperatura ambiente y se deja reaccionar durante 2 horas. El crudo se filtra y se evapora hasta 4 ml. Se repite el procedimiento dos veces más, usando el crudo como si fuera el compuesto de partida. Se añade agua (50 ml) y se extrae con éter etílico (100 ml). La fase orgánica se lava con H₂O (3 x 50 ml) y la fase acuosa con éter etílico (3 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas obtenidas, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan obteniéndose 0,75 g de compuesto deseado con un rendimiento del 64%.¹⁵⁰

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 217,2; 46,4; 39,0; 38,2; 29,6; 25,4; 24,7 (2 metilos); 23,8 ppm.

¹⁵⁰ Bartelt, R. J.; Weisleder, D.; Mormany, F. A: *Synthesis* **1994**, 1050.

b) Obtención de los acetatos de 1-cicloalquenilo (4).**Procedimiento general:**

A una solución de la correspondiente cicloalcanona (0,1 moles) en acetato de isopropenilo (80 ml) se añade ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado (2,9 g; 15,2 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se añade éter etílico (30 ml) y se lava con una solución saturada de cloruro sódico (20 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 20 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose los acetatos en forma de un aceite de color marrón oscuro.

Acetato de cicloheptenilo (4a).*Datos de la reacción:*

Cicloheptanona: 11,21 g; 0,1 mol.

Acetato de isopropenilo: 80 ml.

Ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado: 2,90 g; 15,2 moles.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 15,7 g (100 %) de **4a**, como un aceite marrón.

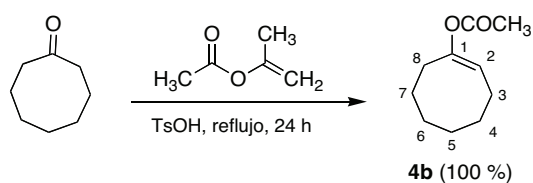
IR (NaCl) ν : 1751 (CO); 1233; 1208; 1092 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 5,43 (t, 1H, $J = 6,4$ Hz, H-2); 2,29-2,07 (m, 2H, H-3,7); 2,07 (m, 2H, H-3,7); 2,06 (s, 3H, CH_3); 1,73-1,52 (m, 6H, H-4,5,6) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 169,8 (OCOCH_3); 153,2 (C-1); 118,0 (C-2); 33,1 (C-5); 31,0 (C-7); 27,0 (C-4); 25,3 (C-6); 25,2 (C-3); 21,0 (OCOCH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$, $M=154$:	C-70,05	H-9,08
-Encontrado:	C-69,90	H-8,96

Acetato de ciclooctenilo (4b).*Datos de la reacción:*

Ciclooctanona: 12,60 g; 0,1 moles.

Acetato de isopropenilo: 80 ml.

Ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado: 2,90 g; 15,2 moles.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 16,8 g (100 %) de **4b**, como un aceite marrón.

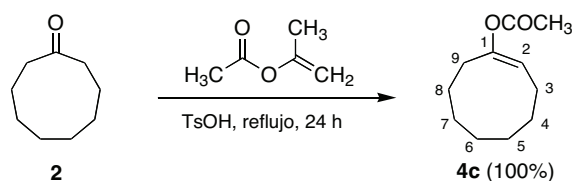
IR (NaCl) ν : 2975; 1756 (CO) 1234; 1210; 1065 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 5,19 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz, H-2); 2,26-2,22 (m, 2H, H-3 y H-8); 2,08-2,03 (m, 5H, H-3, 8, CH_3); 1,62-1,40 (m, 8H, H-4, 5, 6, 7) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 169,4 (OCOCH_3), 149,9 (C-1); 115,9 (C-2); 29,2; 28,7; 27,4; 25,8; 25,4; 24,4; 20,6 (OCOCH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$, $M = 168$:	C-71,42	H-9,52
-Encontrado:	C-71,30	H-9,45

Acetato de ciclononenilo (4c).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**2**): 1,8 g; 12 mmoles.

Acetato de isopropenilo: 80 ml.

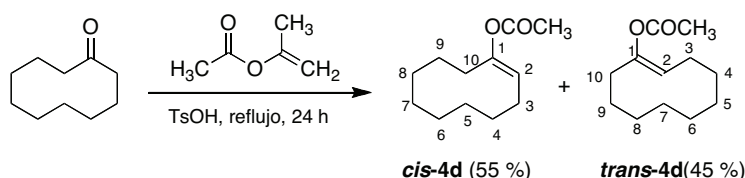
Ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado: 0,37 g; 1,90 mmoles.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 2,18 g (100 %) de **4c**, como un aceite marrón.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5,02 (t, 1H, $J = 8,7$ Hz, H-2); 2,28-1,74 (m, 7H); 1,42-1,20 (m, 10H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169,0 (OCOCH_3); 149,4 (C-1); 116,9 (C-2); 28,2; 25,7; 25,2; 24,8; 24,2; 24,3; 23,7; 20,4 (OCOCH_3) ppm.

Acetato de ciclodecenilo (4d).*Datos de la reacción:*

Ciclodecanona: 15,42 g; 0,1 moles.

Acetato de isopropenilo: 80 ml

Ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado: 2,90 g; 15,2 moles.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 19,6 g (100 %) de **4d**, como mezcla *cis:trans* 1,2:1; como un aceite marrón.

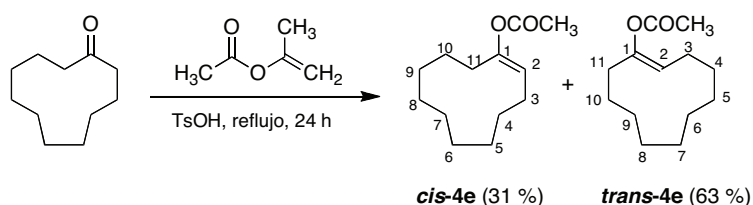
IR (NaCl) ν : 2928; 1756 (CO); 1203 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 5,14 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-2_{trans}); 5,05 (t, 1H, $J = 8,7$ Hz, H-2_{cis}); 2,40-2,35 (m, 2H, H-10_{cis}); 2,22-2,08 (m, 4H); 2,10 (s, 3H, CH_{3trans}); 2,05 (s, 3H, CH_{3cis}); 1,45-1,29 (m, 26 H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 170,0 (OCOCH_{3cis}); 169,4 (OCOCH_{3trans}); 148,6 (C-1_{cis}); 145,0 (C-1_{trans}); 118,8 (C-2_{cis}); 118,5 (C-2_{trans}); 34,4_{trans}; 27,3_{cis}; 27,1_{trans}; 26,4_{cis}; 26,4_{cis}; 26,2_{cis}; 25,9_{trans}; 25,7_{trans}; 25,5_{trans}; 25,2_{cis}; 25,0_{trans}; 24,9_{trans}; 24,5_{cis}; 24,5_{cis}; 21,3 (OCOCH_{3cis}); 21,3 (OCOCH_{3trans}); 21,1_{cis}; 21,0_{trans} ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$, $M = 196$:	C-73,37	H-10,19
-Encontrado:	C-73,30	H-9,81

Acetato de cicloundecenilo (4e).*Datos de la reacción:*

Cicloundecanona: 4,00 g; 23 mmoles.

Acetato de isopropenilo: 80 ml.

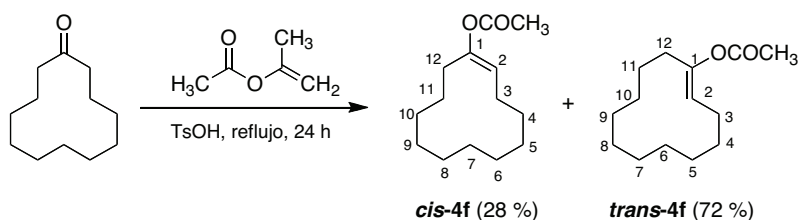
Ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado: 0,69 g; 3,6 mmoles.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 4,51 g (94 %) de **4e**, como mezcla *trans*:*cis* 2:1, en forma de un aceite marrón claro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5,07 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, $\text{H}-2_{\text{trans}}$); 4,97 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, $\text{H}-2_{\text{cis}}$); 2,41-2,30 (m, 4H); 2,20-1,80 (m, 14H); 1,40-1,21 (m, 24H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 169,8 ($\text{OCOCH}_3_{\text{cis}}$); 169,2 ($\text{OCOCH}_3_{\text{trans}}$); 148,5 ($\text{C}-1_{\text{cis}}$); 148,3 ($\text{C}-1_{\text{trans}}$); 120,1 ($\text{C}-2_{\text{cis}}$); 118,7 ($\text{C}-2_{\text{trans}}$); 27,6_{trans}; 27,6_{cis}; 26,7_{trans}; 26,7_{trans}; 26,6_{trans}; 26,4_{cis}; 26,3_{trans}; 26,2_{trans}; 26,1_{trans}; 25,8_{cis}; 25,7_{trans}; 25,2_{cis}; 24,6_{cis}; 24,5_{cis}; 24,3_{cis}; 24,3_{trans}; 23,7_{cis}; 22,8_{cis}; 21,2 ($\text{OCOCH}_3_{\text{cis}}$); 21,0 ($\text{OCOCH}_3_{\text{trans}}$) ppm.

Acetato de ciclododecenilo (4f).*Datos de la reacción:*

Ciclododecanona: 18,23 g; 0,1 moles.

Acetato de isopropenilo: 80 ml.

Ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado: 2,90 g; 15,2 moles.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 22,43 g (100 %) de **4f**, como mezcla *trans*:*cis* 2,5:1, en forma de un aceite marrón claro.

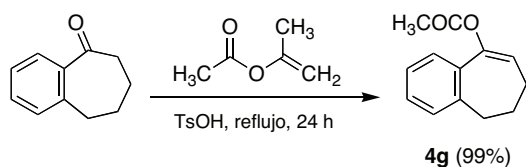
IR (NaCl) ν : 2929; 1756 (CO); 1202 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 5,07 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, $\text{H-2}_{\text{trans}}$); 5,01 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-2_{cis}); 2,32-2,26 (m, 2H, H-12_{cis}); 2,23-2,19 (m, 2H, $\text{H-12}_{\text{trans}}$); 2,11 (s, 3H, $\text{CH}_3_{\text{trans}}$); 2,06 (s, 3H, CH_3_{cis}); 1,93-1,86 (m, 4H); 1,42-1,27 (m, 32H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 170,0 ($\text{OCOCH}_3_{\text{cis}}$); 169,3 ($\text{OCOCH}_3_{\text{trans}}$); 149,1 (C-1_{cis}); 147,9 ($\text{C-1}_{\text{trans}}$); 119,4 (C-2_{cis}); 119,2 ($\text{C-2}_{\text{trans}}$); 33,0_{trans}; 27,2_{cis}; 26,6_{trans}; 26,1_{trans}; 25,8_{trans}; 25,8_{trans}; 25,2_{cis}; 25,1_{trans}; 25,1_{trans}; 24,8_{trans}; 24,8_{cis}; 24,8_{cis}; 24,6_{trans}; 24,5_{cis}; 24,3_{cis}; 24,1_{cis}; 23,8_{cis}; 23,6_{trans}; 22,4_{cis}; 22,3_{cis}; 21,2 ($\text{OCOCH}_3_{\text{cis}}$); 21,1 ($\text{OCOCH}_3_{\text{trans}}$) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$, $M = 224,31$:	C-74,89	H-10,69
-Encontrado:	C-74,75	H-10,61

Acetato de benzosuberona (4g).*Datos de la reacción:*

Suberona: 1,00 g; 6,24 mmoles.

Acetato de isopropenilo: 80 ml.

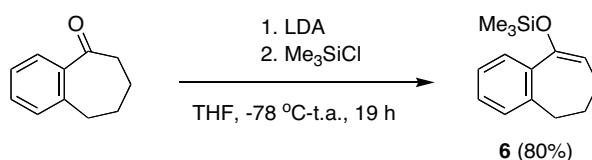
Ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado: 0,24 g; 1,2 mmoles.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 1,25 g (99 %) de **4g**, como un aceite marrón.

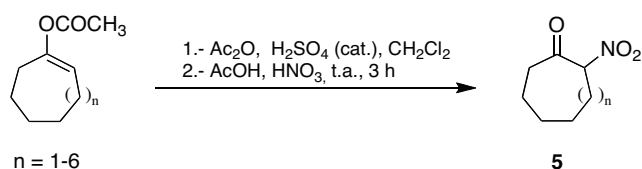
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,37-7,34 (m, 1H); 7,25-7,16 (m, 3H); 5,84 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz); 2,86 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz); 2,18-2,05 (m, 7H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 167,6 (OCOCH_3); 143,9; 139,8; 132,5; 127,2; 126,1; 124,1; 123,5; 117,7; 31,7; 29,2; 23,3; 18,8 (OCOCH_3) ppm.

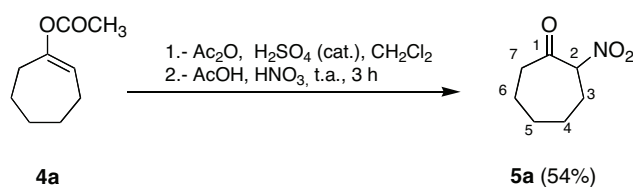
c) Síntesis del trimetilsililenol éter de la benzosuberona (6).

Sobre una solución de LDA (4,2 ml, 1,5 M en THF, 6,24 mmol) se añade gota a gota una disolución de benzosuberona (1,0 g; 6,24 mmol) en THF a -78° C, se agita durante 20 minutos, tras los cuales se adiciona Me₃SiCl (0,68 g, 0,8 ml, 0,24 mol) y se deja reaccionar durante 3 horas. Al cabo de este tiempo, se añaden 0,5 eq más de Me₃SiCl, se lleva a temperatura ambiente y se deja agitando durante toda la noche. Una vez terminada la reacción se extrae con éter etílico (3 x 50 ml), se lava con una solución saturada de NH₄Cl (50 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Se obtienen 1,15 g de producto deseado con un rendimiento del 80%.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,49 (d, 1H, *J* = 8,6 y 2,2 Hz, H-Ar); 7,26-7,13 (m, 3H, H-Ar); 5,44 (t, 1H, *J* = 6,6 Hz, H-2); 2,67 (t, 1H, *J* = 6,2 Hz, H-alifáticos); 2,07-1,82 (m, 4H); 0,19 (s, 9H) ppm.

d) Obtención de las 2-nitrocicloalcanonas***Procedimiento general***

Sobre una solución del acetato de cicloalqueno (0,04 moles) en diclorometano (11,7 ml) a 0°C y con agitación, se adicionan, sucesivamente, anhídrido acético (11,5 ml) y 5 gotas de ácido sulfúrico. A continuación, se añade lentamente, durante 30 minutos, una mezcla de ácido acético (0,93 ml) y ácido nítrico (2,81 ml). La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y al cabo de 3 horas se lava con una solución saturada de cloruro sódico (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo que, tras purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con éter etílico/éter de petróleo (1:5), proporciona las α-nitrocetonas correspondientes con un rendimiento entre el 54-73%.

2-Nitrocicloheptanona (5a).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**4a**): 5,90 g; 0,04 moles.

Tiempo de reacción: 3 horas.

Rendimiento: 3,22 g (54%) de **5a**, en forma de un aceite amarillo.

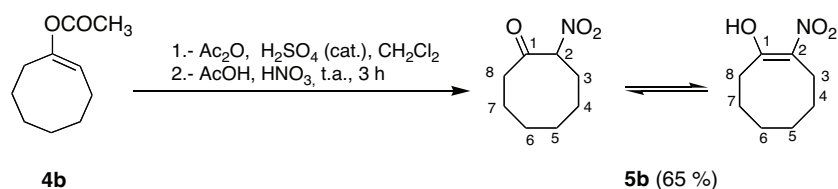
IR (NaCl) ν : 1721 (CO); 1557 y 1375 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 5,34 (dd, 1H, $J = 9,5$ y $3,9$ Hz, H-2); 2,80-2,50 (m, 2H, H-7); 2,40-1,30 (m, 8H, H-3,4,5,6) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 201,7 (C-1), 94,1 (C-2); 41,7 (C-7); 29,1 (C-5), 29,0 (C-4); 26,6 (C-3); 24,2 (C-6) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₇ H ₁₁ NO ₃ , M=157:	C-53,51	H-7,00	N-8,92
-Encontrado:	C-53,20	H-7,06	N-8,85

2-Nitrociclooctanona (5b).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**4b**): 6,72 g; 0,04 moles.

Tiempo de reacción: 3 horas.

Rendimiento: 4,45 g (65%) de **5b**, en forma de un aceite de color amarillo.

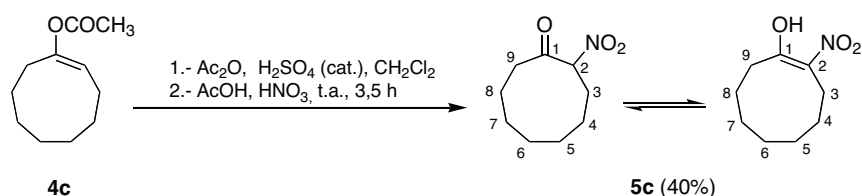
IR (NaCl) : 2931 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1721 (CO); 1556 y 1377 (NO_2) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 14,48 (s, 1H, OH_{enol}); 5,35 (dd, 1H, $J = 9,9$ y 4,5 Hz; H-2_{oxo}); 2,64-1,45 (m, 24H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 205,4 (C-1 $_{\text{oxo}}$); 177,9 (C-1 $_{\text{enol}}$); 126,4 (C-2 $_{\text{enol}}$); 91,2 (C-2 $_{\text{oxo}}$); 41,7 $_{\text{oxo}}$; 33,9 $_{\text{enol}}$; 30,7 $_{\text{oxo}}$; 29,4 $_{\text{enol}}$; 27,7 $_{\text{enol}}$; 27,3 $_{\text{oxo}}$; 26,5 $_{\text{enol}}$; 26,3 $_{\text{enol}}$; 25,3 $_{\text{enol}}$; 24,5 $_{\text{oxo}}$; 24,0 $_{\text{oxo}}$; 22,3 $_{\text{oxo}}$ ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$, $M = 171$:	C-56,10	H-7,60	N-8,00
-Encontrado:	C-55,96	H-7,53	N-7,98

2-Nitrociclononanona (5c).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**4c**): 3,50 g, 0,019 moles.

Tiempo de reacción: 3,5 horas.

Rendimiento: 1,40 g (40%) de **5c**, en forma de un aceite amarillo.

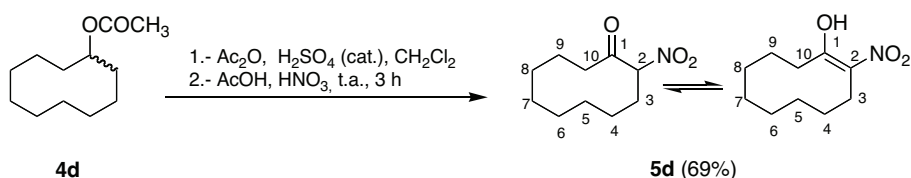
IR (NaCl) ν : 2935; 1723; 1557; 1374; 1208 cm^{-1}

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 14,80 (s, 1H, OH_{enol}); 5,30 (dd, 1H, $J = 8,4$ y 4,8 Hz; H-2 $_{\text{oxo}}$); 2,84-2,55 (m, 3H); 2,35-2,27 (m, 2H); 1,97-1,29 (m, 23H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 204,1 (C-1 $_{\text{oxo}}$); 177,0 (C-1 $_{\text{enol}}$); 126,9 (C-2 $_{\text{enol}}$); 92,6 (C-2 $_{\text{oxo}}$); 40,7 $_{\text{oxo}}$; 32,7 $_{\text{enol}}$; 27,6 $_{\text{oxo}}$; 26,3 $_{\text{oxo}}$; 25,8 $_{\text{enol}}$; 25,4 $_{\text{oxo}}$; 25,3 $_{\text{enol}}$; 24,9 $_{\text{enol}}$; 24,5 $_{\text{enol}}$; 23,9 $_{\text{enol}}$; 23,8 $_{\text{oxo}}$; 22,6 $_{\text{oxo}}$; 21,0 $_{\text{oxo}}$ ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$, $M = 180$:	C-58,37	H-8,10	N-7,56
-Encontrado:	C-58,43	H-8,31	N-7,68

2-Nitrociclododecanona (5d).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**4d**): 7,85 g; 0,04 moles.

Tiempo de reacción: 3 horas.

Rendimiento: 5,47 g de (69 %) **5d**, como un aceite de color amarillo.

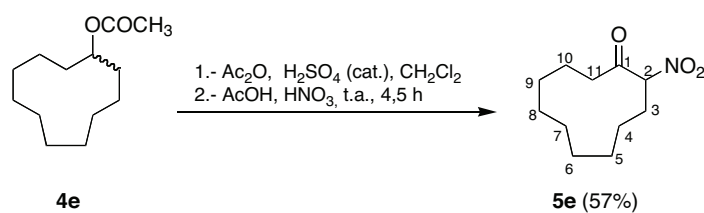
IR (NaCl) v: 2940; 1725 (CO); 1555 y 1395 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 14,79 (s, 1H, OH_{enol}); 5,37 (dd, 1H, J = 9,3 y 4,2 Hz; H-2_{oxo}); 2,88-2,81 (m, 1H); 2,77-2,64 (m, 4H); 2,53-2,37 (m, 1H); 2,28-2,19 (m, 1H); 2,07-1,10 (m, 25H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 201,9 (C-1_{oxo}); 176,6 (C-1_{enol}); 127,4 (C-2_{enol}); 92,3 (C-2_{oxo}); 40,5_{oxo}; 32,1_{enol}; 28,5_{oxo}; 27,2_{enol}; 26,1_{enol}; 25,9_{enol}; 25,4_{oxo}; 25,3_{oxo}; 24,6_{oxo}; 24,3_{oxo}; 23,9_{enol}; 23,1_{oxo}; 21,8_{oxo}; 21,4_{enol}; 21,1_{enol} ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₀ H ₁₇ NO ₃ , M = 199:	C-60,22	H-8,53	N-7,02
-Encontrado:	C-59,83	H-8,48	N-7,03

2-Nitrocicloudodecanona (5e).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**4e**): 4,51 g, 0,021 moles.

Tiempo de reacción: 4,5 horas.

Rendimiento: 2,53 g (57%) de **5e**, en forma de un aceite amarillo.

IR (NaCl) ν : 2934; 1726 (CO); 1555 y 1362 (NO₂); 1108 cm⁻¹

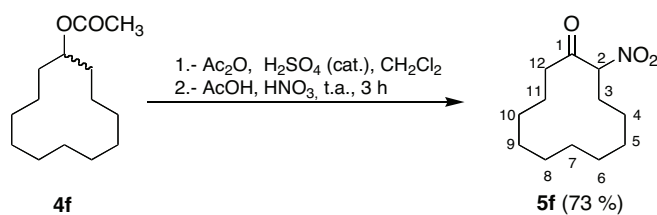
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 5,21 (dd, 1H, J = 9,6 y 3,6 Hz; H-2); 2,95-2,62 (m, 3H); 2,47-2,21 (m, 2H); 1,94-1,16 (m, 13H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 201,3 (C-1); 92,0 (C-2); 40,1 (C-11); 27,5, 25,4; 25,3; 24,8; 24,5; 23,6; 22,7; 22,0 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C₁₁H₁₉NO₃, M = 213: C-61,97 H-8,92 N-6,57

-Encontrado: C-61,38 H-8,73 N-6,73

2-Nitrociclododecanona (5f).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**4f**): 8,97 g; 0,04 moles.

Tiempo de reacción: 3 horas.

Rendimiento: 6,64 g (73%) de **5f**, en forma de un sólido amarillo.

Pf: 64-65° C

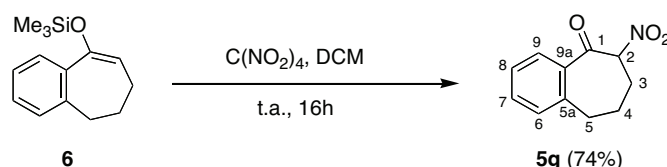
IR (KBr) ν : 2931; 1730 (CO); 1557 y 1363 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 5,16 (dd, 1H, $J = 9,9$ y $4,2$ Hz; H-2); 2,83-2,71 (m, 1H); 2,66-2,54 (m, 1H); 2,44-2,29 (m, 1H); 2,17-2,06 (m, 1H); 1,91-1,79 (m, 1H); 1,73-1,56 (m, 1H); 1,37-1,29 (m, 14H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 199,9 (C-1); 91,9 (C-2); 35,9 (C-12); 27,6, 25,5; 25,3; 23,6; 23,2; 22,9; 22,2; 21,3; 20,6 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₂ H ₂₁ NO ₃ , M = 227:	C-63,35	H-9,24	N-6,16
-Encontrado:	C-63,13	H-9,30	N-6,20

2-Nitrobenzosuberona (5g).

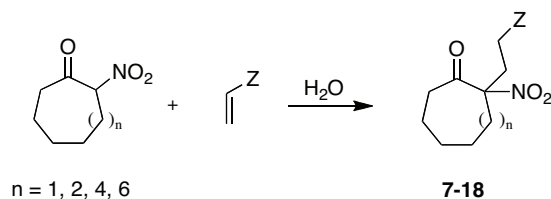
Sobre una solución de **6** (1,2 g; 5,26 mmol) en diclorometano se añade gota a gota tetranitrometano (1,1 g; 0,7 ml; 5,78 mmol) y se deja agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo, se añade la misma cantidad de tetranitrometano y se deja reaccionar 14 horas más. Una vez terminada la reacción, se agrega fluoruro potásico y una cantidad mínima de agua, la mezcla se deja agitando durante 30 minutos y se añaden 25 ml de diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava con agua (10 x 25 ml), se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente y el crudo de reacción se purifica por columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano, obteniéndose 0,80 g del compuesto **5g**, en forma de un sólido amarillo, con un rendimiento del 74%.

IR (KBr) ν : 2953; 1769 (CO); 1523 y 1376 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7,89 (dd, 1H, $J = 7,6$ y $0,9$ Hz, H-9); 7,54 (td, 1H, $J = 7,4$ y $1,2$ Hz, H-7); 7,43 (td, 1H, $J = 7,3$ y $1,2$ Hz, H-8); 7,30-7,26 (m, 1H, H-6); 5,63 (dd, 1H, $J = 9,7$ y $5,2$ Hz, H-2); 3,11-2,90 (m, 2H); 2,63-2,45 (m, 2H); 2,30-2,19 (m, 1H); 2,08-1,85 (m, 1H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 193,0; 141,1; 135,0; 133,6; 130,3; 129,9; 127,2; 92,4; 32,9; 27,0; 22,7 ppm.

6.3.- REACCIÓN ENTRE 2-NITROCICLOCETONAS Y ACEPTORES DE MICHAEL.



Procedimientos generales

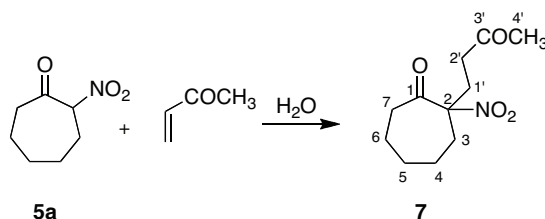
Método A

Sobre una suspensión de la 2-nitrocicloalcanona **5** (0,96 mmoles) en agua (5 ml), se adiciona el correspondiente aceptor de Michael (2,4 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente o a reflujo (compuesto **14**), controlándola por cromatografía en capa fina. La reacción se extrae con éter etílico (3 x 10 ml), se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra, y se evapora el disolvente a presión reducida, dando lugar a los aductos de Michael puros.

Método B.

Modificación del método A por adición de carbonato potásico (0,66 g; 0,48 mmoles). En el caso del compuesto **14**, **17** y **18** se adiciona, además, un 10% de bromuro de trimetilacetilamonio (CTAB).

El aislamiento de los aductos de Michael se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el método anterior, a excepción del compuesto **18**, que se aisló por filtración de la mezcla de reacción.

2-Nitro-2-(3-oxobutil)cicloheptanona (7).

Datos de la reacción (método A):

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g, 0,96 mmoles.

Tiempo de reacción: 4 días.

Rendimiento: 0,20 g (93%) de **7**, como un aceite incoloro.

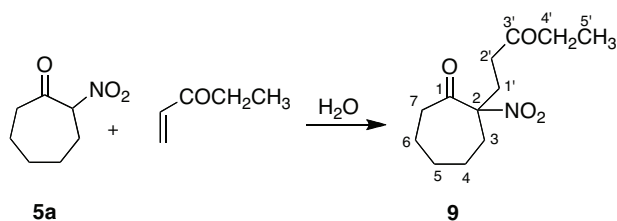
IR (NaCl) ν : 1715 (C=O); 1545 y 1358 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 2,70-2,15 (m, 7H); 2,10 (s, 3H, CH₃); 1,95-1,40 (m, 7H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 206,3 (C-3'); 202,6 (C-1); 98,7 (C-2); 41,3 (C-7); 37,6 (C-2'); 35,3 (C-5); 30,3 (C-3); 29,9 (CH₃); 29,4 (C-4); 25,6 (C-6); 24,5 (C-1') ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₁ H ₁₇ NO ₄ , M = 227:	C-58,14	H-7,54	N-6,16
-Encontrado:	C-58,33	H-7,58	N-6,11

2-Nitro-2-(3-oxopentil)cicloheptanona (9).

Datos de la reacción (método A):

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmoles.

Tiempo de reacción: 4 días.

Rendimiento: 0,19 g (85%) de **9**, como un aceite amarillo claro.

Datos de la reacción (método B):

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 moles.

Tiempo de reacción: 1 hora.

Rendimiento: 0,11 g (50%) de **9**, en forma de un aceite de color amarillo claro.

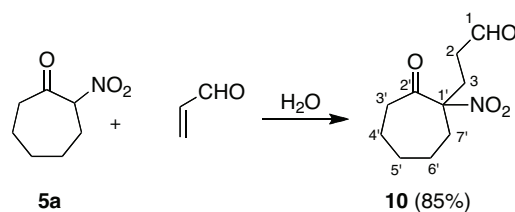
IR (NaCl) ν : 1715 (C=O); 1547 y 1348 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 2,70-1,30 (m, 14H); 2,35 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz, CH₂-CH₃); 0,94 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, CH₂-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 209,5 (C-3'); 203,1 (C-1); 99,4 (C-2); 41,7 (C-7); 36,7 (C-2'); 36,3 (C-4'); 35,6 (C-5); 30,7 (C-3); 29,8 (C-4); 26,1 (C-6); 24,9 (C-1'); 8,1 (C-5').

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₂ H ₁₉ NO ₄ , M = 241:	C-59,73	H-7,94	N-6,57
-Encontrado:	C-59,92	H-8,03	N-6,47

3-(1-Nitro-2-oxocicloheptil)propanal (10).

Datos de la reacción (método A):

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmoles.

Tiempo de reacción: 8 horas.

Rendimiento: 0,17 g (85%) de **10**, como un aceite incoloro.

Datos de la reacción (método B):

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 moles.

Tiempo de reacción: 30 minutos.

Rendimiento: 0,11 g (55%) de **10**, como un aceite incoloro.

IR (NaCl) ν : 1721 (C=O); 1542 y 1347 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 9,77 (s, 1H, CHO); 2,80-1,40 (m, 14H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 202,5 (C-2'); 199,7 (CHO); 98,4 (C-1'); 41,2 (C-3'); 38,3 (C-2); 35,1 (C-5'); 29,3 (C-7'); 28,6 (C-6'); 25,5 (C-4'); 24,4 (C-3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C₁₀H₁₅NO₄, M = 213

C-56,33

H-7,09

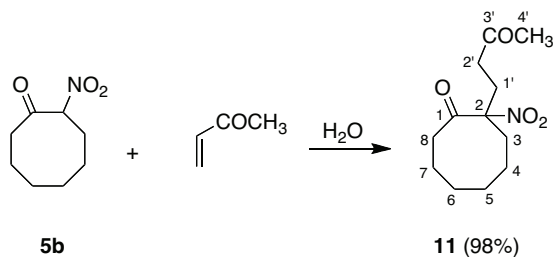
N-6,57

-Encontrado:

C-56,59

H-7,29

N-6,49

2-Nitro-2-(3-oxobutil)ciclooctanona (11).

Datos de la reacción (método A):

Compuesto de partida (**5b**): 0,16 g; 0,96 mmoles.

Tiempo de reacción: 4 días.

Rendimiento: 0,23 g (98%) de **11**, como un aceite incoloro.

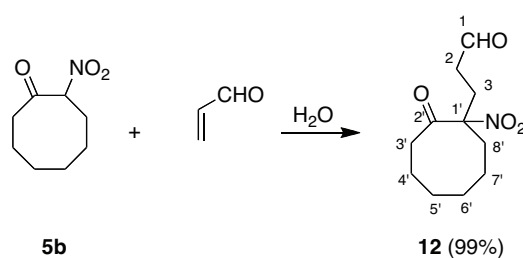
IR (NaCl) ν : 1719 (C=O); 1543 y 1359 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 2,41-1,85 (m, 8H); 1,81 (s, 3H, CH₃); 1,55-0,48 (m, 8H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 206,7 (C-3'); 205,4 (C-1); 97,9 (C-2); 38,5 (C-8); 38,1 (C-2'); 32,2; 30,2 (CH₃); 28,9; 27,9; 25,6; 24,5; 24,4; 22,8 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₂ H ₁₉ NO ₄ , M = 241:	C-59,75	H-7,88	N-5,81
-Encontrado:	C-59,51	H-7,59	N-5,77

3-(1-Nitro-2-oxociclooctil)propanal (12).

Datos de la reacción (método A):

Compuesto de partida (**5b**): 0,16 g; 0,96 mmoles.

Tiempo de reacción: 14 horas.

Rendimiento: 0,21 g (99%) de **12**, como un aceite amarillo claro.

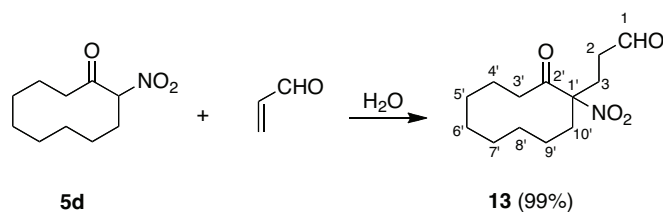
IR (KBr) ν : 1723 (C=O); 1542 y 1342 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 9,51 (s, 1H, CHO); 2,60-1,10 (m, 16H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 204,7 (C-2'); 199,4 (C-1); 97,2 (C-1'); 38,3 (C-2); 38,1 (C-3'); 31,7 (C-5'); 28,3 (C-6'); 25,2 (C-8'); 24,2 (C-4'); 23,9 (C-7'); 21,8 (C-3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₁ H ₁₇ NO ₄ , M = 227:	C-58,14	H-7,54	N-6,16
-Encontrado:	C-57,82	H-7,31	N-5,98

3-(1-Nitro-2-oxociclodecil)propanal (13).

Datos de la reacción (método A):

Compuesto de partida (**5d**): 0,19 g; 0,96 mmoles.

Tiempo de reacción: 37 horas.

Rendimiento: 0,24 g (99%) de **13**, como un aceite amarillo claro.

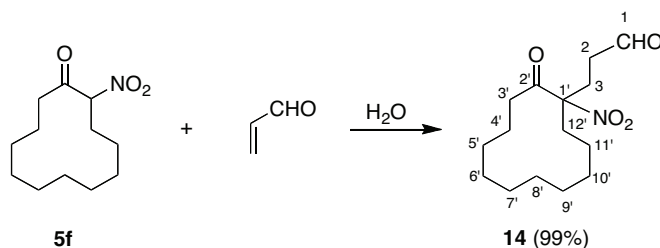
IR (KBr) ν : 1725 (C=O); 1544 y 1353 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 9,68 (s, 1H, CHO); 2,86-1,19 (m, 20H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 202,7 (C-2'); 199,9 (C-1); 100,5 (C-1'); 38,4 (C-2); 35,6 (C-3'); 30,9; 26,8; 25,6; 25,5; 24,8; 24,6; 23,2; 20,2 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₃ H ₂₁ NO ₄ , M = 255:	C-61,17	H-8,23	N-5,49
-Encontrado:	C-61,45	H-7,92	N-4,35

3-(1-Nitro-2-oxociclododecil)propanal (14).

Datos de la reacción (método A):

Compuesto de partida (**5f**): 0,21 g; 0,96 mmoles.

Tiempo de reacción: 5 días.

Bromuro de trimetilcetilamonio (CTAB): 0,5 g.

Rendimiento: 0,27 g (99%) de **14**, como un aceite amarillo claro.

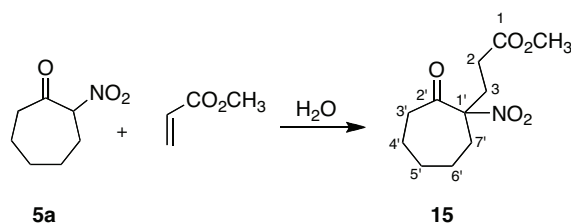
IR (KBr) ν : 1728 (C=O); 1543 y 1345 (NO_2) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 9,71 (s, 1H, CHO); 2,81-2,74 (m, 1H); 2,54-2,03 (m, 10H); 1,34-0,94 (m, 13H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 201,2 (C-2'); 199,6 (C-1); 100,3 (C-1'); 38,1 (C-2); 32,9 (C-3'); 30,6; 26,7; 26,5; 25,6; 23,6; 22,9; 22,3; 22,1; 21,7; 19,5 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, M = 283:	C-63,60	H-8,83	N-4,95
-Encontrado:	C-63,24	H-8,59	N-4,80

3-(1'-Nitro-2-oxocicloheptil)propanoato de metilo (15).

Datos de la reacción (método A):

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmoles.

Tiempo de reacción: 7 días a temperatura ambiente o un día a reflujo.

Rendimiento: 0,07 g (30%) de **15** a temperatura ambiente y 0,09 g (40%) a reflujo, en forma de un aceite amarillo claro.

Datos de la reacción (método B):

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 moles.

Tiempo de reacción: 45 minutos.

Rendimiento: 0,11 g de **15** (49%), como un aceite amarillo claro.

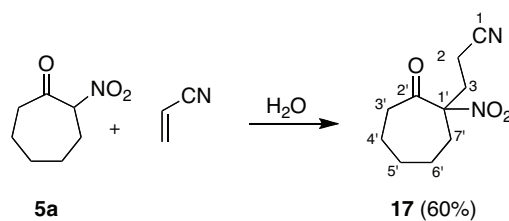
IR (NaCl) v: 1732 (C=O); 1549 y 1347 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 3,66 (s, 3H, OCH₃); 2,75-2,20 (m, 7H); 1,95-1,35 (m, 7H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) v: 202,2 (C-2'); 172,3 (CO₂CH₃); 98,5 (C-1'); 51,8 (CO₂CH₃); 41,1 (C-3'); 34,6 (C-2); 31,5 (C-5'); 29,3 (C-7'); 28,3 (C-6'); 25,6 (C-4'); 24,4 (C-3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₁ H ₁₇ NO ₅ , M = 243:	C-54,31	H-7,04	N-5,76
-Encontrado:	C-54,12	H-7,23	N-5,79

3-(1'-Nitro-2-oxocicloheptil)propanonitrilo (17).

Datos de la reacción (método B):

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmoles.

Bromuro de trimelticetilamonio (CTAB): 0,5 g.

Tiempo de reacción: 3 horas.

Rendimiento: 0,14 g (60%) de **17**, como un aceite amarillo claro.

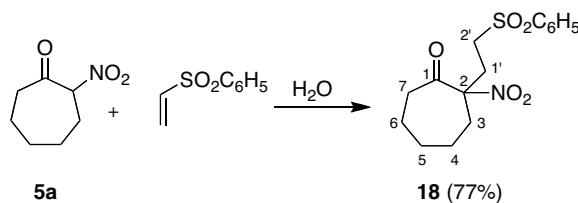
IR (NaCl) ν : 2251 (CN); 1726 (C=O); 1556 y 1348 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 2,80-2,20 (m, 7H); 1,95-1,50 (m, 7H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 202,1 (C-2'); 118,6 (CN); 97,8 (C-1'); 41,7 (C-3'); 35,1 (C-2); 32,7 (C-5'); 29,5 (C-7'); 25,9 (C-6'); 24,8 (C-4'); 13,0 (C-3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄ , M = 238:	C-55,46	H-5,92	N-11,76
-Encontrado:	C-55,75	H-6,06	N-12,04

2-(2-Fenilsulfoniletil)-2-nitrocicloheptanona (18).

Datos de la reacción (método B):

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmol.

Bromuro de trimeticetilamonio (CTAB): 0,5 g.

Tiempo de reacción: 3 horas.

Rendimiento: 0,24 g (77%) de **18**, como un sólido blanco.

Pf: 123-125 °C.

IR (KBr) ν : 1721 (C=O); 1548 y 1347 (NO_2); 1305 (SO_2) cm^{-1} .

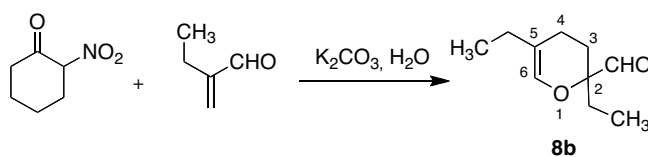
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,90-7,40 (m, 5H, Ar-H); 3,25-2,85 (m, 2H, H-1'); 2,65-2,15 (m, 4H); 1,90-1,25 (m, 8H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 202,2 (C-1); 138,7 (C-1''); 134,6 (C-4''); 129,9 (C-2'',6''); 128,4 (C-3'',5''); 97,9 (C-2); 51,4 (C-2'); 41,6 (C-7); 35,4 (C-5); 30,1 (C-3); 29,6 (C-4); 25,9 (C-6); 24,8 (C-1') ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$, M = 325:	C-55,37	H-5,89	N-4,30
-Encontrado:	C-55,09	H-5,79	N-4,18

**Intento de reacción entre α -nitrociclohexanona y metacroleína:
Obtención de 2,5-dietil-3,4-dihidro-2H-pirano-2-carbaldehído (8b).**



Datos de la reacción (método B):

Compuesto de partida (**5a**): 0,158 g; 1,105 mmoles.

Etilacroleína: 278 mg; 0,4 ml; 3,31 moles

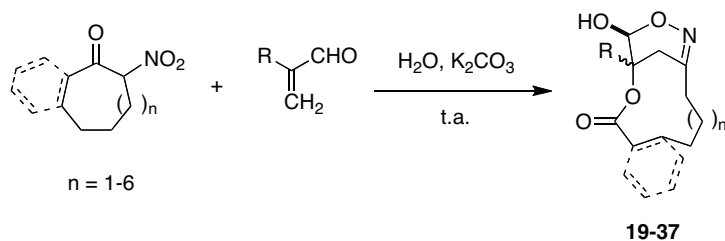
Tiempo de reacción: 2 horas

Rendimiento: 0,168 g (60 %) de **8b**, como un aceite anaranjado.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 9,48 (s, 1H, CHO); 6,31 (s, 1H, H-6); 2,40-1,05 (m, 8H, H-3,4 y 2 x $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 0,86 y 0,85 (2t, 2 x 3H, $J = 7,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 206,5 (CHO); 137,4 (C-6); 116,2 (C-5); 83,3 (C-2); 28,8 ($\text{C}_2\text{-CH}_2$); 26,2 (C-3); 26,0 ($\text{C}_5\text{-CH}_2$); 21,0 (C-4); 13,1 ($\text{C}_5\text{-CH}_2\text{CH}_3$); 7,4 ($\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

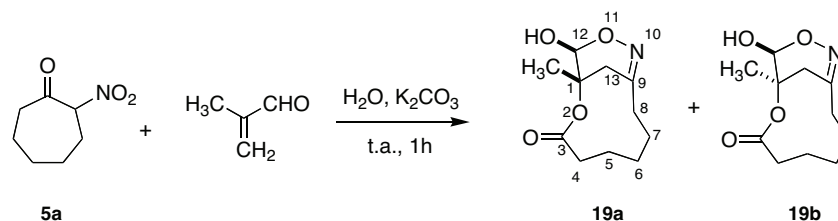
6.4.- SÍNTESIS DE MACROLACTONAS DERIVADAS DE AZADIOXABICICLO [n.3.1]ALQUEN-3-ONA.



Procedimiento general

Sobre una solución de carbonato potásico (66 mg; 0,48 mmoles) en agua (5 ml) se adiciona la 2-nitrocicloalcanona correspondiente (0,90 mmoles) y se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añade el aceptor de Michael (3,63 mmoles) y se continúa la agitación durante el tiempo indicado en cada esquema de reacción, observándose la aparición progresiva de un precipitado. Este precipitado se aísla por filtración y se identifica como los compuestos **19-37**.

(±)-(1*S,12*S**) y (±)-(1*R**,12*S**)-1-Metil-12-hidroxi-2,11-dioxa-10-azabicyclo[7.3.1]tridec-9-en-3-ona (19).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5a**): 0,14 g; 0,90 mmoles.

Metacroleína: 0,3 ml.

Tiempo de reacción: 1 hora.

Rendimiento: 0,19 g (95 %) de **19**, como un sólido blanco.

Relación de diastereoisómeros 4:1.

IR (NaCl) ν : 3151 (OH); 1732 (CO); 1628 (CN) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 5,12 (s, 1H, H-12, **19a**); 5,06 (s, 1H, H-12, **19b**); 4,80 (sa, 1H, OH); 3,17 (d, 1H, $J = 15$ Hz, H-13, **19b**); 2,95 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz, H-13, **19a**); 2,29-1,37 (m, 11H, H-1,3-8, **19a** y **19b**); 1,69 (s, 3H, CH_3 , **19b**); 1,66 (s, 3H, CH_3 , **19a**) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 175,4 (C-3, **19a**); 174,5 (C-3, **19b**); 161,4 (C-9, **19a**); 156,8 (C-9, **19b**); 98,8 (C-12, **19b**); 93,8 (C-12, **19a**); 76,8 (C-1, **19b**); 75,9 (C-1, **19a**); 37,0 (C-8 y C-4, **19a**); 36,6 (C-8, **19b**); 35,6 (C-13, **19a**); 34,3 (C-4, **19b**); 30,9 (C-13, **19b**); 25,8 (C-6, **19a**); 25,5 (C-6, **19b**); 25,2 (C-5, **19a**); 24,66 (C-5, **19b**); 23,9 (C-7, **19a**); 23,73 (C-7, **19b**); 22,03 (CH_3 , **19b**); 20,63 (CH_3 , **19a**) ppm.

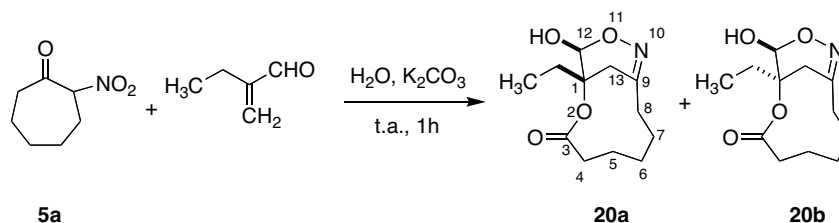
Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N O}_4$, $M=227$: C-58,15 H-7,48 N-6,16

-Encontrado: C-58,07 H-7,28 N-5,87

MS (ESI): 226 (M^+-1); 453 (2M^+-1).

(±)-(1*S,12*S**) y (±)-(1*R**,12*S**)-1-Etil-12-hidroxi-2,11-dioxa-10-azabicyclo[7.3.1]tridec-9-en-3-ona (20).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5a**): 0,14 g; 0,90 mmoles.

Etilacroleína: 0,4 ml.

Tiempo de reacción: 1 hora.

Rendimiento: 0,19 g (89 %) de **20**, como un sólido blanco.

Relación de diastereoisómeros 3:1.

IR (NaCl) ν : 3129 (OH); 1731 (CO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 5,28 (s, 1H, H-12, **20a**); 5,19 (s, 1H, H-12, **20b**); 4,90 (sa, 1H, OH); 3,09 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz, H-13, **20b**); 2,87 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz, H-13, **20a**); 2,70-2,40 (m, 1H, H-4); 2,40-1,20 (m, 11H, H-1,3-8); 1,80 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2CH_3); 0,87 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, CH_2CH_3) ppm.

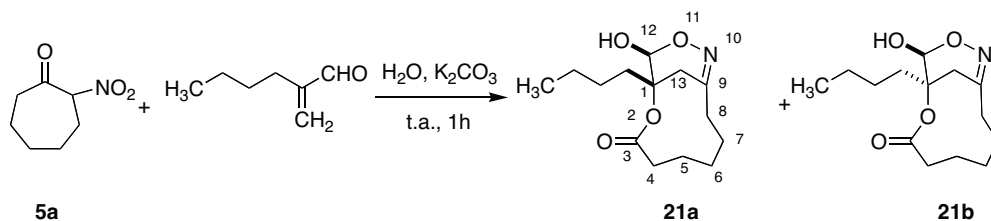
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 175,3 (C-3, **20a**); 174,5 (C-3, **20b**); 166,8 (C-9, **20b**); 156,7 (C-9, **20a**); 97,7 (C-12, **20b**); 91,5 (C-12, **20a**); 81,8 (C-1, **20b**); 78,5 (C-1, **20a**); 37,0 (C-8 y C-4, **20a**); 36,5 (C-8, **20b**); 35,7 (C-13, **20a**); 34,2 (C-4, **20b**); 29,8 (CH_2CH_3 , **20b**); 28,9 (C-13, **20b**); 26,1 (CH_2CH_3 , **20a**); 25,8 (C-6, **20a**); 25,5 (C-5, **20a**); 25,3 (C-6, **20b**); 25,1 (C-5, **20b**); 23,8 (C-7, **20a**); 23,6 (C-7, **20b**); 8,2 (CH_2CH_3 , **20b**); 6,9 (CH_2CH_3 , **20a**) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, $M=241$:	C-59,73	H-7,88	N-5,81
-Encontrado:	C-59,54	H-7,55	N-5,70

MS (ESI): 240 (M^+-1); 481 ($2M^+-1$).

(±)-(1*S,12*S**) y (±)-(1*R**,12*S**)-1-Butil-12-hidroxi-2,11-dioxa-10-azabicyclo[7.3.1]tridec-9-en-3-ona (21).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5a**): 0,14 g; 0,90 mmoles.

Butilcroleína: 0,5 ml.

Tiempo de reacción: 1 hora.

Rendimiento: 0,07 g (30 %) de **21**, como un sólido blanco.

Relación de diastereoisómeros 2,5:1.

IR (NaCl) ν : 3128 (OH); 1731 (CO) cm^{-1} .

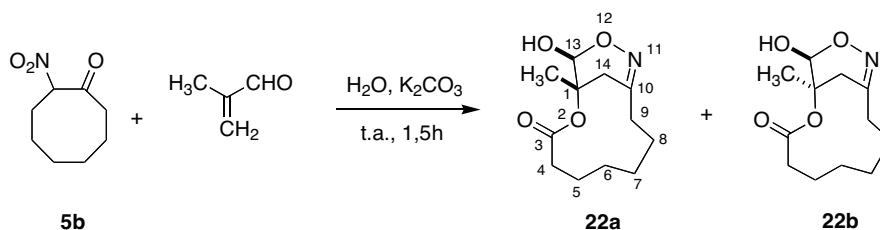
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 5,32 (s, 1H, H-12, **21a**); 5,24 (s, 1H, H-12, **21b**); 3,80 (sa, 1H, OH); 3,16 (d, 1H, $J = 15$ Hz, H-13, **21b**); 2,93 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz, H-13, **21a**); 2,75-1,09 (m, 17H, H-1,3-8,1'-3'); 0,89 (t, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 175,2 (C-3, **21a**); 173,2 (C-3, **21b**); 166,3 (C-9, **21b**); 156,8 (C-9, **21a**); 97,8 (C-12, **21b**); 91,8 (C-12, **21a**); 81,3 (C-1, **21b**); 78,0 (C-1, **21a**); 37,0 (C-8 y C-4, **21a**); 36,5 (C-8, **21b**); 36,0 (C-4, **21b**); 35,7 (C-13, **21a**); 32,7 y 32,6 (C-1', **21a** y **21b**); 30,0 (C-13, **21b**); 26,2 (C-6, **21a**); 25,7 (C-5, **21a**); 25,2 (C-6, **21b**), 25,1 (C-5, **21b**); 24,6 y 24,7 (C-2', **21a** y **21b**); 23,9 (C-7, **21a**); 23,6 (C-7, **21b**); 23,1 (C-3', **21a**); 22,5 (C-3', **21b**); 14,4 (CH_3 , **21b**); 14,3 (CH_3 , **21a**) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, $M = 269$:	C-62,43	H-8,61	N-5,20
-Encontrado:	C-62,12	H-8,35	N-5,01

(±)-(1S*,13S*) y (±)-(1R*,13S*)-13-Hidroxi-2,12-dioxa-1-metil-11-azabicyclo[8.3.1]tetradec-10-en-3-ona (22).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5b**): 0,15 g; 0,90 mmoles.

Metacroleína: 0,3 ml.

Tiempo de reacción: 1,5 hora.

Rendimiento: 0,10 g (51 %) de **22**, como un sólido blanco.

Relación de diasteroisómeros 3:1.

IR (NaCl) ν : 3167 (OH); 1724 (CO) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 5,88 (s, 1H, H-13); 4,76 (sa, 1H, OH, **22a** y **22b**); 3,05 (d, 1H, *J* = 17,5 Hz, H-14, **22b**); 2,75 (d, 1H, *J* = 17,5 Hz, H-14, **22b**); 2,65-2,35, 2,30-1,90 y 1,80-1,10 (m, 16H, **22a** y **22b**), 1,30 (s, 3H, CH₃, **22a**) ppm.

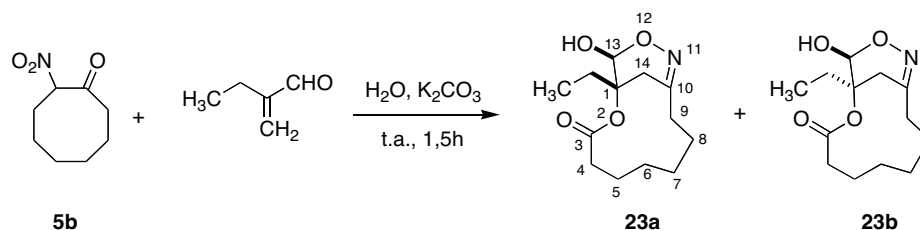
¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 176,1 (C-3, **22b**); 175,5 (C-3, **22a**); 157,2 (C-10, **22b**); 156,9 (C-10, **22a**); 98,1 (C-13, **22b**); 93,0 (C-13, **22a**); 76,0 (C-1, **22b**); 75,7 (C-1, **22a**); 35,4 (**22a**); 34,3 (**22a**); 34,1 (**22b**); 32,4 (**22b**); 26,9 (**22b**); 26,6 (**22a**); 26,4 (**22a**); 24,5 (**22a**); 24,2 (**22b**); 23,1 (**22a**); 22,8 (**22b**); 22,5 (**22a**); 21,9 (**22b**); 21,7 (**22b**); 20,9 (CH₃, **22b**); 20,6 (CH₃, **22a**) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $C_{12}H_{19}NO_4$, M= 241: C-59,75 H-7,88 N-5,81

-Encontrado: C-59,46 H-7,62 N-5,56

(±)-(1*S,13*S**) y (±)-(1*R**,13*S**)-1-Etil-13-hidroxi-2,12-dioxa-11-azabicyclo[8.3.1]tetradec-10-en-3-ona (23).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5b**): 0,15 g; 0,90 mmoles.

Etilacroleína: 0,4 ml.

Tiempo de reacción: 1,5 hora.

Rendimiento: 0,13 g (57 %) de **23**, como un sólido blanco.

Relación de diastereoisómeros 4:1.

Pf. 127-128 °C

IR (NaCl) ν : 3375 (OH); 1731 (CO) cm^{-1} .

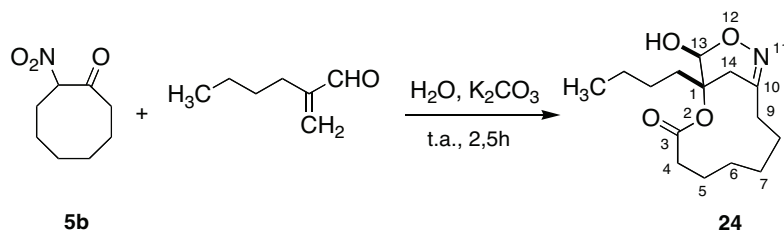
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 5,37 (s, 1H, H-13, **23a**); 5,19 (s, 1H, H-13, **23b**); 3,82 (sa, 1H, OH); 3,18 (d, 1H, $J = 15$ Hz, H-14, **23b**); 2,98 (d, 1H, $J = 17,4$ Hz, H-14, **23a**); 2,68-1,21 (m, 15 H, **23a** y **23b**); 0,96-0,88 (m, 3H, **23a** y **23b**) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 174,8 (C-3, **23a**); 174,7 (C-3, **23b**); 156,2 (C-10, **23a** y **23b**); 96,7 (C-13, **23b**); 90,2 (C-13, **23a**); 81,0 (C-1, **23b**); 77,4 (C-1, **23a**); 35,1 (**23a**); 34,2 (**23a**); 33,9 (**23b**); 33,7 (**23a**); 31,9 (**23b**); 27,9 (**23b**); 26,8 (**23b**); 25,9 (**23a**); 25,9 (**23b**); 25,0 (**23a**); 24,3 (**23a**); 24,2 (**23b**); 22,7 (**23a**); 22,2 (**23a**); 21,3 (**23b**); 7,5 (CH_3 , **23b**); 6,3 (CH_3 , **23a**) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, $M = 255$:	C-61,16	H-8,29	N-5,49
-Encontrado:	C-60,95	H-8,01	N-5,49

(±)-(1*S,13*S**)-1-Butil-13-hidroxi-2,12-dioxa-11-azabicyclo[8.3.1]-tetradec-10-en-3-ona (**24**).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5b**): 0,15 g; 0,90 mmoles.

Butilcroleína: 0,5 ml.

Tiempo de reacción: 2,5 horas.

Rendimiento: 0,22 g (85 %) de **24**, en forma de un sólido amarillo.

Pf. 150-151 °C

IR (NaCl) ν : 3353 (OH); 1715 (CO) cm^{-1} .

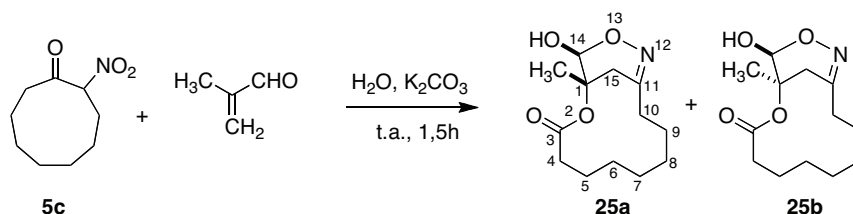
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 6,36 (sa, 1H, OH); 5,98 (s, 1H, H-13); 2,72-2,42 (m, 3H); 2,38-2,13 (m, 3H); 2,09-1,95 (m, 1H); 1,85-1,20 (m, 14H); 0,90 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 171,2 (C-3); 162,6 (C-10); 91,9 (C-13); 68,0 (C-1); 36,8; 36,5; 35,6; 35,0; 28,7; 25,7; 24,1; 22,8; 22,6; 21,1; 13,8 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, $M = 283$:	C-63,58	H-8,89	N-4,94
-Encontrado:	C-63,39	H-8,69	N-4,66

(±)-(1*S,14*S**) y (±)-(1*R**,14*S**)-14-Hidroxi-1-metil-2,13-dioxa-12-azabicyclo[9.3.1]pentadec-11-en-3-ona (25).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5c**): 0,17 g; 0,90 mmoles.

Metacroleína: 0,3 ml.

Tiempo de reacción: 1,5 hora.

Rendimiento: 0,17 g (75 %) de **25**, como un sólido blanco.

Relación de diastereoisómeros *a:b* = 10:1.

Pf_(agua): 144-145 °C.

IR (NaCl) ν : 3122 (OH); 1728 (CO); 1093 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6,00 (s, 1H, H-14, **25b**); 5,25 (s, 1H, H-14, **25a**); 4,89 (sa, 1H, OH, **25b**); 3,81 (sa, 1H, OH, **25a**); 3,27 (d, 1H, *J* = 18,6 Hz, H-15, **25b**); 2,30 (d, 1H, *J* = 18,6 Hz, H-15, **25a**); 2,50-2,07 (m, 16H, **25a** y **25b**); 1,80-1,23 (m, 20H, **25a** y **25b**) ppm.

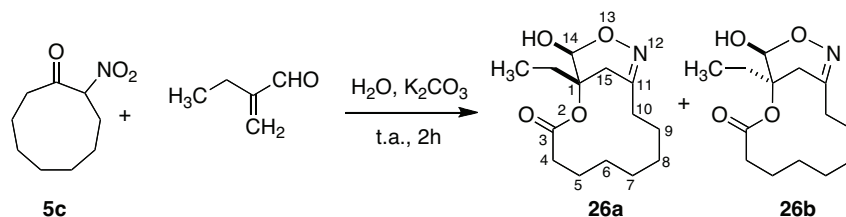
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 173,1 (C-3, **25a**); 156,5 (C-11, **25a**); 91,8 (C-14, **25a**); 73,7 (C-1, **25a**); 35,4; 34,6; 26,1; 25,8; 24,2; 23,6; 22,9; 22,4; 20,9 (CH₃, **25a**) ppm.¹⁵¹

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₃ H ₂₁ NO ₄ , M=255:	C-61,17	H-8,23	N-5,49
-Encontrado:	C-60,80	H-8,00	N-5,16

¹⁵¹ El diastereoisómero minoritario no se observa en el ¹³C-RMN.

(±)-(1*S,14*S**) y (±)-(1*R**,14*S**)-1-Etil-13-hidroxi-2,13-dioxa-12-azabicyclo[9.3.1]pentadec-11-en-3-ona (26).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5c**): 0,165 g; 0,90 mmoles.

Etilcroleína: 0,4 ml.

Tiempo de reacción: 2 horas.

Rendimiento: 0,21 g (87 %) de **26**, como un sólido blanco.

Relación de diastereoisómeros *a:b* = 10:1.

Pf_(agua): 136-137 °C.

IR (NaCl) ν : 3121 (OH); 2943; 1725 (CO); 1465; 920 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6,08 (s, 1H, H-14, **26b**); 5,38 (s, 1H, H-14, **26a**); 4,13 (sa, 1H, OH, **26a**); 2,96 (d, 1H, *J* = 18,6 Hz, H-15, **26a**); 2,61-1,24 (m, 36H, H-**26a** y **26b**); 1,07-0,83 (m, 6H, H-**26a** y **26b**) ppm.

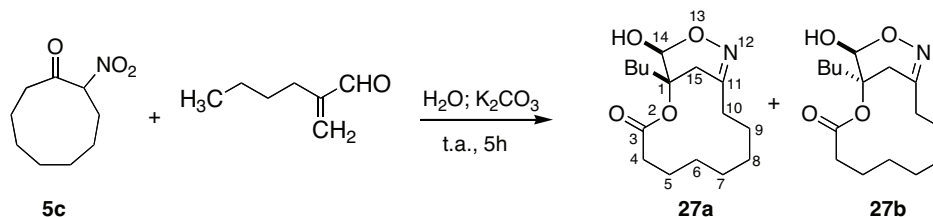
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 172,9 (C-3, **26a**); 156,5 (C-11, **26a**); 89,7 (C-14, **26a**); 76,3 (C-1, **26a**); 35,2; 34,7; 25,8; 25,7; 25,4; 24,3; 23,6; 23,0; 22,4; 6,16 (CH₃, **26a**) ppm.¹⁵²

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₄ H ₂₃ NO ₄ , M=269:	C-62,45	H-8,55	N-5,20
-Encontrado:	C-62,67	H-8,22	N-5,59

¹⁵² El diastereoisómero minoritario no se observa en el ¹³C-RMN

(±)-(1*S,14*S**) y (±)-(1*R**,14*S**)-1-Butil-14-hidroxi-2,13-dioxa-12-azabicyclo[9.3.1]pentadec-11-en-3-ona (27).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5c**): 0,083 g; 0,45 mmoles.

Butilacroleína: 0,25 ml.

Tiempo de reacción: 5 horas.

Rendimiento: 0,06 g (48 %) de **27**, como un sólido blanco.

Relación de diastereoisómeros *a:b* = 5:1.

Pf.(agua): 123-124 °C.

IR (NaCl) ν : 3360 (OH); 2935; 1731 (CO); 1696 (CN); 1068,2 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,08 (s, 1H, H-14, **27b**); 5,38 (s, 1H, H-14, **27a**); 3,97 (sa, 1H, OH, **27a**); 2,95 (d, 1H, $J = 18,6$ Hz, H-15, **27a**); 2,60-0,65 (m, 50H, H-**27a** y **27b**) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 172,9 (C-3, **27a**); 156,6 (C-11, **27a**); 90,0 (C-14, **27a**); 76,1 (C-1, **27a**); 35,2; 34,7; 32,3; 25,9; 25,9; 24,3; 23,8; 23,7; 23,0; 22,6; 22,5; 13,92 (CH_3) ppm.¹⁵³

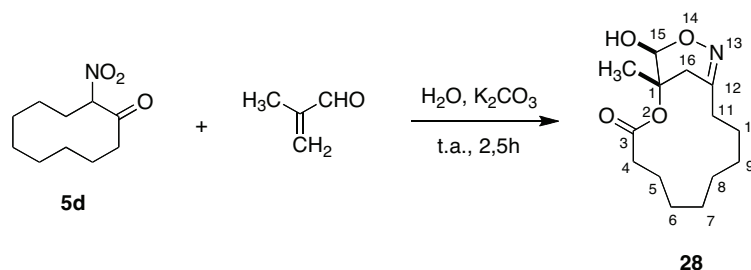
Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, $M=297$: C-64,64 H-9,09 N-4,71

-Encontrado: C-64,84 H-8,71 N-4,67

¹⁵³ El diastereoisómero minoritario no se observa en el ^{13}C -RMN.

(±)-(1S*,15S*) y (±)-(1R*,15S*)-1-Metil-15-hidroxi-2,14-dioxa-13-azabicyclo[10.3.1]hexadec-12-en-3-ona (28).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5d**): 0,18 g; 0,90 mmoles.

Metacroleína: 0,3 ml.

Tiempo de reacción: 2,5 horas.

Rendimiento: 0,14 g (57 %) de **28**, como un sólido blanco.

Pf. 165-166 °C.

IR (NaCl) ν : 3486 (OH); 1748 (CO) cm^{-1} .

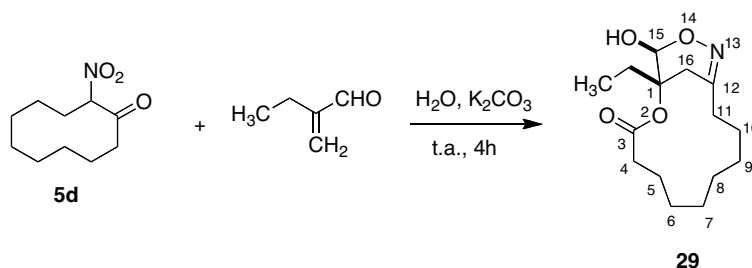
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 6,01 (s, 1H, H-15); 2,62-2,25 (m, 2H); 2,54 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz, H-16); 2,15 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz, H-16); 1,83 (sa, 1H, OH); 1,76-1,25 (m, 14H); 1,30 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 172,4 (C-3); 158,7 (C-12); 92,7 (C-15); 65,4 (C-1); 35,8; 35,2; 34,8; 26,3; 26,2; 25,9; 24,3; 24,0; 23,9; 24,8 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, M= 269:	C-62,42	H-8,61	N-5,20
-Encontrado:	C-62,11	H-8,55	N-5,13

(±)-(1*S,15*S**) y (±)-(1*R**,15*S**)-1-Etil-15-hidroxi-2,14-dioxa-13-azabicyclo[10.3.1]hexadec-12-en-3-ona (29).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5d**): 0,18 g; 0,90 mmoles.

Etilacroleína: 0,4 ml.

Tiempo de reacción: 4 horas.

Rendimiento: 0,17 g (66 %) de **29**, como un sólido blanco.

Pf. 135-137 °C.

IR (NaCl) ν : 3495 (OH); 1741 (CO) cm^{-1} .

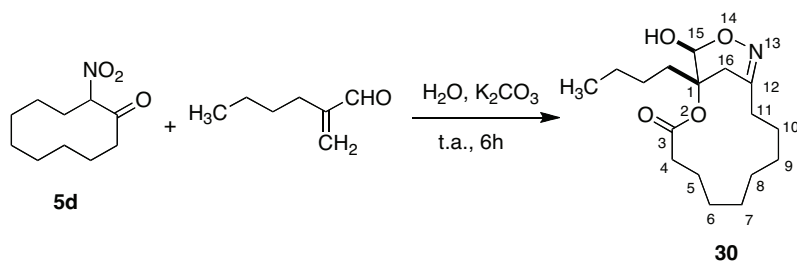
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 6,09 (s, 1H, H-15); 2,62-2,13 (m, 9H); 2,00-1,80 (m, 2H); 1,78-1,11 (m, 10H); 0,99 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 172,1 (C-3); 158,5 (C-12); 91,4 (C-15); 66,6 (C-1); 34,8; 34,4; 33,7; 29,3; 25,9; 25,8; 25,4; 23,8; 23,6; 23,4; 6,4 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, $M = 283$:	C-63,58	H-8,89	N-4,94
-Encontrado:	C-63,30	H-8,79	N-4,77

(±)-(1S*,15S*) y (±)-(1R*,15S*)-1-Butil-15-hidroxi-2,14-dioxa-13-azabicyclo[10.3.1]hexadec-12-en-3-ona (30).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5d**): 0,18 g; 0,90 mmoles.

Butilacroleína: 0,5 ml.

Tiempo de reacción: 6 horas.

Rendimiento: 0,08 g (31 %) de **30**, como un sólido blanco.

Pf. 108-110 °C.

IR (NaCl) ν : 3497 (OH); 1716 (CO) cm^{-1} .

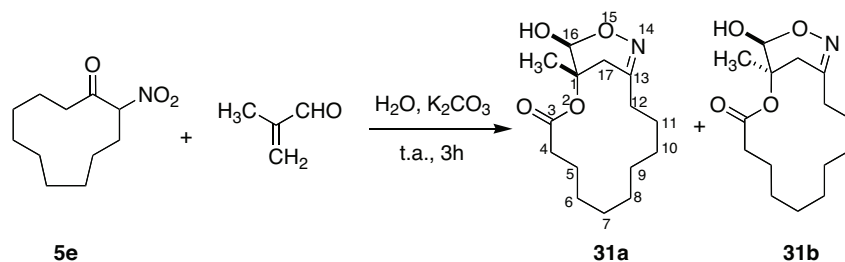
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 6,10 (s, 1H, H-15); 2,63-1,90 (m, 5H); 1,80-1,10 (m, 20H); 1,00-0,80 (m, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 172,1 (C-3); 158,5 (C-12); 91,5 (C-15); 66,7 (C-1); 36,4; 34,8; 34,4; 34,3; 26,0; 25,8; 25,5; 24,2; 23,9; 23,6; 23,5; 22,9; 13,9 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_4$, M= 311:	C-65,57	H-9,39	N-4,50
-Encontrado:	C-65,16	H-9,03	N-4,21

(±)-(1*S,16*S**) y (±)-(1*R**,16*S**)-16-Hidroxi-1-metil-2,15-dioxa-14-azabicyclo[11.3.1]heptadec-13-en-3-ona (31).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5e**): 0,19 g; 0,90 mmoles.

Metacroleína: 0,3 ml.

Tiempo de reacción: 3 horas.

Rendimiento: 0,19 g (73 %) de **31**, como un sólido blanco.

Relación de diastereoisómeros *a:b* = 10:1.

Pf_(agua): 93 °C.

IR (NaCl) ν : 3275 (OH); 2928; 1709 (CO); 1682 (CN); 931 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 5,41 (s, 1H, H-16, **31a**); 4,80 (s, 1H, H-16, **31b**); 3,08 (d, 1H, *J* = 19,5 Hz, H-17, **31b**); 2,89 (d, 1H, *J* = 18,5 Hz, H-17, **31a**); 2,45-2,32 (m, 3H); 2,30-2,17 (m, 4H); 1,80-1,04 (m, 19H) ppm.

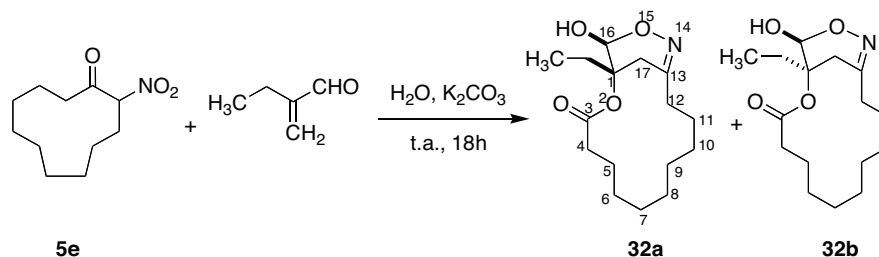
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 172,9 (C-3, **31a**); 157,0 (C-13, **31a**); 91,4 (C-16, **31a**); 74,0 (C-1, **31a**); 33,6; 32,9; 27,6; 26,0; 25,2; 25,0; 24,3; 24,1; 23,8; 23,7; 21,07 (CH₃) ppm.¹⁵⁴

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₅ H ₂₅ NO ₄ , M=283:	C-63,60	H-8,83	N-4,94
-Encontrado:	C-63,78	H-8,51	N-4,80

¹⁵⁴ El diastereoisómero minoritario no se observa en el ¹³C-RMN.

(±)-(1*S,16*S**) y (±)-(1*R**,16*S**)-1-Etil-16-hidroxi-2,15-dioxa-14-azabicyclo[11.3.1]heptadec-13-en-3-ona (32).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5e**): 0,19 g; 0,90 mmoles.

Etacroleína: 0,4 ml.

Tiempo de reacción: 18 horas.

Rendimiento: 0,17 g (65 %) de **32**, como aceite amarillo.

Relación de diastereoisómeros *a:b* = 8: 1

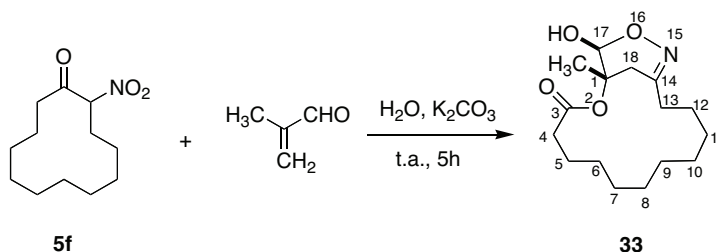
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 6,0 (s, 1H, H-16, **32a**) 5,28 (s, 1H, H-16, **32b**); 2,6-2,0 (m, 12H, **32a** y **32b**); 1,9-0,7 (m, 40 H, **32a** y **32b**) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 178,3 (C-3, **32b**); 173,5 (C-3, **32a**); 158,4 (C-13, **32a**); 155,9 (C-13, **32b**); 91,3 (C-16, **32a**); 89,5 (C-16, **32b**); 77,8 (C-1, **32b**); 66,2 (C-1, **32a**); 34,0 (**32b**); 33,7 (**32a**); 33,3 (**32b**); 33,1 (**32a**); 32,6 (**32a**); 29,8 (**32b**); 29,3 (**32a**); 29,0 (**32a**); 28,9 (**32b**); 28,8 (**32b**); 26,9 (**32a** y **32b**); 26,7 (**32b**); 26,2 (**32b**); 25,7 (**32a**); 25,4 (**32a** y **32b**); 25,3 (**32a**); 25,0 (**32a** y **32b**); 24,5 (**32b**); 23,7 (**32a**); 10,6 (CH₃, **32b**), 6,5 (CH₃, **32a**) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₆ H ₂₇ NO ₄ , M=297:	C-58,15	H-7,48	N-6,16
-Encontrado:	C-58,07	H-7,28	N-5,87

(±)-(1*S,17*S**) y (±)-(1*R**,17*S**)-1-Metil-17-hidroxi-2,16-dioxa-15-azabicyclo[12.3.1]octadec-14-en-3-ona (33).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5f**): 0,20 g; 0,90 mmoles.

Metacroleína: 0,3 ml.

Tiempo de reacción: 5 horas.

Rendimiento: 0,14 g (52 %) de **33**, como un sólido blanco.

Pf. 134-135 °C.

IR (KBr) ν : 3511 (OH); 1752 (CO) cm^{-1} .

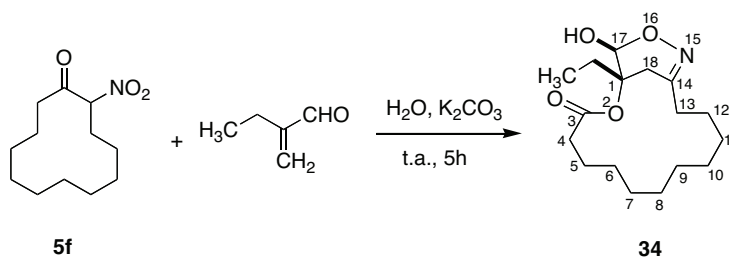
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 6,05 (s, 1H, H-17); 2,53-2,08 (m, 5H); 1,89-1,08 (m, 21H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 172,5 (C-3); 158,3 (C-14); 91,9 (C-17); 64,7 (C-1); 35,2; 34,4; 33,4; 26,3 (dos señales); 26,1; 25,6; 25,1; 24,7; 24,6; 24,4 (CH_3); 23,5 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, M= 297:	C-64,62	H-9,15	N-4,71
-Encontrado:	C-64,49	H-9,16	N-4,71

(±)-(1*S,17*S**) y (±)-(1*R**,17*S**)-1-Etil-17-hidroxi-2,16-dioxa-15-azabicyclo[12.3.1]octadec-14-en-3-ona (34).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5f**): 0,20 g; 0,90 mmoles.

Etilacroleína: 0,4 ml.

Tiempo de reacción: 5 horas.

Rendimiento: 0,15 g (53 %) de **34**, como un sólido blanco.

Pf. 117-118 °C.

IR (NaCl) ν : 3442 (OH); 1737 (CO) cm^{-1} .

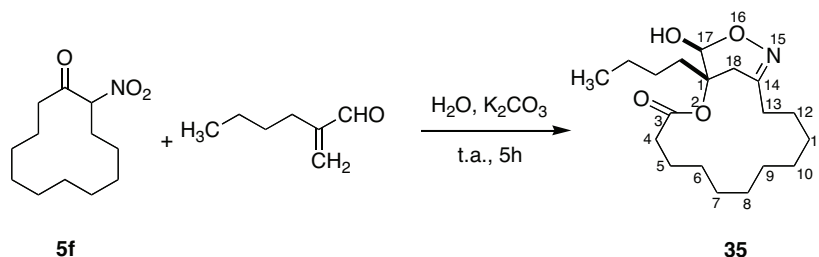
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 6,13 (s, 1H, H-17); 3,98 (sa, 1H, OH); 3,06-1,10 (m, 24H); 0,99 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 172,5 (C-3); 158,2 (C-14); 91,1 (C-17); 66,8 (C-1); 35,2 33,4; 32,8; 29,3; 26,4; 26,1; 25,7, 25,1; 24,8; 24,6; 23,5; 6,5 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_4$, $M = 311$:	C-65,57	H-9,39	N-4,50
-Encontrado:	C-65,31	H-9,13	N-4,47

(±)-(1*S,17*S**) y (±)-(1*R**,17*S**)-1-Butil-17-hidroxi-2,16-dioxa-15-azabicyclo[12.3.1]octadec-14-en-3-ona (35).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5f**): 0,20 g; 0,90 mmol.

Butilacroleína: 0,5 ml.

Tiempo de reacción: 5 horas.

CTAB (Bromuro de trimetilcetilamonio) al 10%: 0,5 g.

Rendimiento: 0,08 g (28 %) de **35**, como un sólido blanco¹⁵⁵.

Pf. 119-120 °C.

IR (NaCl) ν : 3393 (OH); 1749 (CO) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 6,13 (s, 1H, H-17); 2,45-2,00 (m, 6H); 2,00-1,10 (m, 23H); 0,91 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, CH_3) ppm.

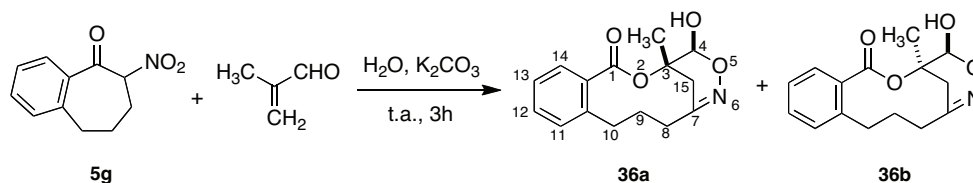
¹³C-RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 172,6 (C-3); 158,3 (C-14); 91,3 (C-17); 66,7 (C-1); 36,4; 35,2; 32,4; 32,2; 26,4 (dos señales); 26,2; 25,7; 25,0; 24,8; 24,6; 24,2; 23,5; 23,0; 13,9 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_4$, M= 339:	C-67,22	H-9,80	N-4,13
-Encontrado:	C-66,92	H-9,48	N-3,97

¹⁵⁵ Este compuesto también se obtiene empleando las condiciones aplicadas a síntesis de biclos (DBU/THF), descritas en el apartado 6.5. de esta parte experimental.

(±)-(3*S,4*S**) y (±)-(3*R**,4*S**)-4-Hidroxi-3,7-metano-3-metil-3,4,9,10-tetrahidrobenzo[*g*]-2,5-dioxa-6-azaciclododecen-1(8*H*)-ona (36).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5g**): 0,10 g; 0,48 mmoles.

Metacroleína: 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 3 horas.

Rendimiento: 0,09 g (68 %) de **36**, como un sólido amarillento.

Relación de diastereoisómeros a:b = 1,6:1.

Datos de 36a:

IR (KBr) ν : 3358 (OH); 1711 (CO); 1540 (CN), 1292; 1124 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,69 (d, 1H, $J = 7,02$ Hz, H-14); 7,43-7,21 (m, 3H, H-11, 12, 13); 5,43 (s, 1H, H-4); 3,19-1,45 (m, 12H) ppm.

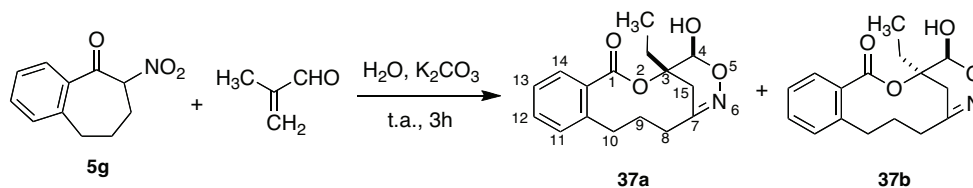
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 171,1; 167,7; 142,5; 131,7; 131,2; 130,9; 130,3; 126,4; 98,9; 84,3; 33,7; 33,5; 31,0; 26,3; 24,5 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, $M=275$: C-65,45 H-6,18 N-5,09

-Encontrado: C-65,23 H-6,08 N-5,00

(±)-(3*S,4*S**) y (±)-(3*R**,4*S**)-4-Hidroxi-3,7-metano-3-etil-3,4,9,10-tetrahidrobenzo[*g*]-2,5-dioxa-6-azaciclododecen-1(8*H*)-ona (37).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5g**): 0,10 g; 0,48 mmoles.

Etilacroleína: 0,22 ml.

Tiempo de reacción: 16 horas.

Rendimiento: 0,07 g (52 %) de **37**, como un sólido amarillento.

Relación de diastereoisómeros *a:b* = 1,2:1.

IR (KBr) ν : 3354 (OH); 1717 (CO); 1457; 1273 cm^{-1} .

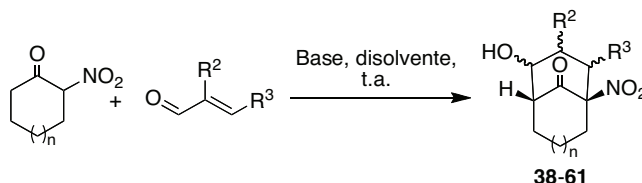
^1H -RMN (MeOD, 250 MHz) δ : 7,78-7,28 (m, 8H, **37a** y **37b**); 5,44 (s, 1H, H-4, **37b**); 5,34 (s, 1H, H-4, **37a**); 3,34-1,60 (m, 22H, **37a** y **37b**); 1,09-0,89 (m, 6H, CH_3 **37a** y **37b**) ppm.

^{13}C -RMN (MeOD, 63 MHz) δ : 175,5 (**37a**); 174,0 (**37b**); 168,4 (**37a**); 167,1 (**37b**); 145,4 (**37a**); 143,9 (**37b**); 133,4 (**37a**); 133,3 (**37b**); 133,1 (**37b**); 133,0 (**37a**); 132,8 (**37a**); 132,7 (**37b**); 132,34 (**37a**); 131,3 (**37b**); 127,8 (**37a**); 127,6 (**37b**); 99,9 (**37a**); 99,5 (**37b**); 92,7 (**37b**); 90,7 (**37a**); 34,9 (**37a**); 34,8 (**37a**); 34,3 (**37b**); 32,9 (**37a**); 32,8 (**37b**); 32,5 (**37b**); 31,3 (**37a**); 28,1 (**37a**); 27,7 (**37b**); 26,2 (**37b**); 8,5 (**37b**); 8,2 (**37a**) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, $M=289$:	C-66,43	H-6,57	N-4,84
-Encontrado:	C-66,20	H-6,37	N-4,61

6.5.- SÍNTESIS DE 4-HIDROXI-1-NITROBICICLO[n.3.1]-ALCANONAS: PROCEDIMIENTOS GENERALES



Método A:

Sobre una solución de 2-nitrocicloalcanona (0,96 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) en atmósfera inerte y a temperatura ambiente se adiciona DBU (0,21 ml; 1,4 mmoles). La mezcla se agita durante 5 minutos y se añade a continuación el correspondiente aceptor de Michael (1,9 mmoles, 2 eq) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en el esquema de cada reacción. Posteriormente, se añade agua (5 ml) y se neutraliza con HCl 2N. Se evapora el disolvente y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra, se evapora el disolvente a presión reducida y, cuando los compuestos son suficientemente estables, tras un proceso de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice o alúmina se obtienen los compuestos bicíclicos.

Método B:

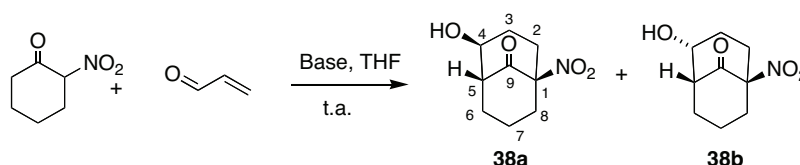
Una solución de 2-nitrocicloalcanona (0,96 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) con K₂CO₃ (0,20 g; 1,4 mmoles) en suspensión, en atmósfera inerte y a temperatura ambiente, se agita durante 5 minutos y se añade a continuación el correspondiente aceptor de Michael (1,9 mmoles; 2 eq). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en el esquema de cada reacción. Posteriormente, se añade agua (5 ml) y se destruye la base añadiendo gota a gota HCl 2N. El contenido del matraz se

extrae con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra, se evapora el disolvente a presión reducida y tras un proceso de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se obtienen los compuestos bicíclicos.

Método C:

Sobre una solución de carbonato potásico (66 mg; 0,48 mmoles) en agua (5 ml) se adiciona la 2-nitrocicloalcanona correspondiente (0,90 mmoles) y se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añade el aceptor de Michael (3,63 mmoles) y se continúa la agitación durante el tiempo indicado en cada esquema de reacción, observándose la aparición progresiva de un precipitado. Este precipitado se aísla por filtración y se identifica como los compuesto **56** y **60**.

Reacción entre 2-nitrocicloheptanona y acroleína: Obtención de (+)-(1*R,4*S**,5*R**) y (+)-(1*R**,4*R**,5*R**)-4-Hidroxi-1-nitrobiciclo[3.3.1]nonan-9-ona (**38**).**



Método A:

2-Nitrociclohexanona: 0,14 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Acroleína: 0,11 g; 1,90 mmol; 0,12 ml.

Tiempo de reacción: 1,5 horas.

Rendimiento: 0,06 g (30 %) de **38**, en forma de aceite marrón, como mezcla de diastereoisómeros **38a** (sólido blanco) y **38b** en relación 3:1.

Cromatografía: gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (1:4) hasta metanol puro.

Método B:

2-Nitrociclohexanona: 0,14 g; 0,96 mmoles.

K₂CO₃: 0,20 g; 1,44 mmol.

Acroleína: 0,11 g; 1,90 mmol; 0,12 ml.

Tiempo de reacción: 72 horas.

Rendimiento: 0,16 g (87 %) de **38b**, en forma de aceite amarillo.

Datos del compuesto 38a:

P.f. 80-85 °C; lit. 83-84 °C

IR (KBr) ν : 3363 (OH); 1733 (CO); 1545 y 1366 (NO₂) cm⁻¹.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4,22-4,13 (m, 1H, H-4); 3,04-1,74 (m, 12H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 204,3 (C-9); 95,8 (C-1); 72,0 (C-4); 54,2 (C-5); 37,8 (C-8); 31,7 (C-3); 29,0 (C-2); 26,1 (C-7); 20,9 (C-6) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$, M = 199:	C-54,26	H-6,58	N-7,03
-Encontrado:	C-53,98	H-6,29	N-6,91

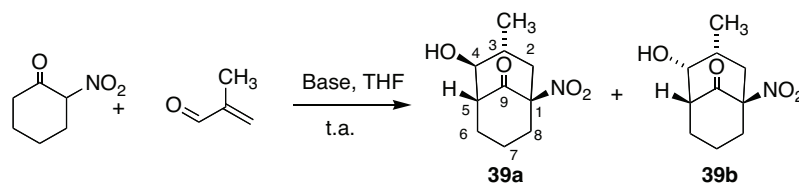
Datos del compuesto 38b:

IR (NaCl) ν : 3429 (OH); 1732 (CO); 1538 y 1362 (NO_2) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4,33 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz, H-4); 3,19 (tdd, 1H, $J = 12,0$ y 4,5 y 1,8 Hz, H-5); 3,00-1,40 (m, 11H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 205,2 (C-9); 95,7 (C-1); 75,4 (C-4); 55,1 (C-5); 37,8 (C-8); 33,0 (C-3); 28,6 (C-2); 26,3 (C-7); 20,0 (C-6) ppm.

Reacción entre 2-nitrocicloheptanona y metacroleína: Obtención de (+)-(1*R,3*R**,4*S**,5*R**) y (+)-(1*R**,3*R**,4*R**,5*R**)-4-Hidroxi-1-nitro-3-metilbiciclo[3.3.1]nonan-9-ona (**39**).**



Método A:

2-Nitrociclohexanona: 0,14 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Metacroleína: 0,13 g; 1,90 mmol; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 1,5 horas.

Rendimiento: 0,13 g (66 %) de **39**, en forma de aceite marrón, como mezcla de diastereoisómeros **39a** y **39b** en relación 2,5:1.

Cromatografía: gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (1:4) hasta metanol puro, aislándose el compuesto mayoritario como aceite amarillo.

Método B:

2-Nitrociclohexanona: 0,14 g; 0,96 mmoles.

K₂CO₃: 0,20 g; 1,44 mmol.

Metacroleína: 0,13 g; 1,90 mmol; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 72 horas.

Rendimiento: 0,13 g (85 %) de **39a**, en forma de aceite amarillo.

Datos del compuesto 39a:

IR (NaCl) v: 3363 (OH); 1733 (CO); 1540 y 1368 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 3,57 (d, 1H, *J* = 10,6 Hz, H-4); 2,67-1,17 (m, 11H); 1,11 (d, 3H, *J* = 6,1 Hz, CH₃) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 205,3 (C-9); 95,9 (C-1); 79,0 (C-4); 56,5 (C-5); 38,4 (C-2); 37,7 (C-8); 36,0 (C-3); 33,4 (C-7); 18,9 (C-6); 17,8 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

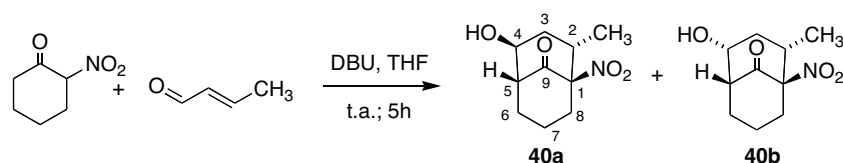
-Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4$, $M = 213$:	C-56,33	H-7,09	N-6,57
-Encontrado:	C-56,26	H-6,73	N-6,64

Datos del compuesto 39b:

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 3,94-3,89 (m, 1H, H-4); 2,67-1,17 (m, 11H); 1,01 (d, 3H, $J = 6,0$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 204,4 (C-9); 95,4 (C-1); 77,5 (C-4); 53,4 (C-5); 39,6 (C-2); 37,2 (C-8); 33,7 (C-3); 25,8 (C-7); 20,1 (C-6); 19,0 (CH_3) ppm.

Reacción entre 2-nitrocicloheptanona y crotonaldehído: Obtención de (+)-(1*R,2*S**,4*S**,5*R**) y (+)-(1*R**,2*S**,4*R**,5*R**)-4-Hidroxi-1-nitro-2-metilbiciclo[3.3.1]nonan-9-ona (**40**).**



Método A:

2-Nitrociclohexanona: 0,14 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Crotonaldehído: 0,13 g; 1,90 mmol; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 5 horas.

Rendimiento: 0,17 g (82 %) de **40**, como mezcla de diastereoisómeros **40a** y **40b** en relación 3:1.

Cromatografía: gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (1:4) hasta metanol puro, aislándose los compuestos **40a** y **40b** como aceites amarillos.

Datos del compuesto 40a:

IR (NaCl) ν : 3362 (OH); 1732 (CO); 1548 y 1339 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 4,48-4,28 (m, 1H, H-4); 3,28-1,68 (m, 11H); 1,17 (d, 3H, J = 6,4 Hz, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 205,1 (C-9); 99,8 (C-1); 70,0 (C-4); 53,9 (C-5); 37,6 (C-3); 35,5 (C-2); 32,2 (C-8); 26,2 (C-7); 20,5 (C-6); 14,4 (CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₀ H ₁₅ NO ₄ , M = 213:	C-56,33	H-7,09	N-6,57
-Encontrado:	C-56,36	H-7,08	N-6,25

Datos del compuesto 40b:

IR (NaCl) ν : 3429 (OH); 1731 (CO); 1549 y 1342 (NO₂) cm⁻¹.

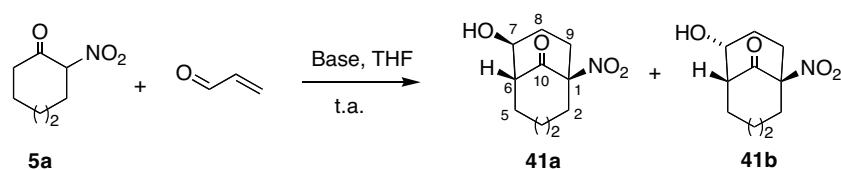
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 4,42-4,22 (m, 1H, H-4); 3,12-1,42 (m, 11H); 0,99 (d, 3H, J = 6,5 Hz, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 206,1 (C-9); 99,7 (C-1); 73,9 (C-4); 54,5 (C-5); 37,0 (C-3); 36,7 (C-2); 32,2 (C-8); 29,0 (C-7); 20,6 (C-6); 15,5 (CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₀ H ₁₅ NO ₄ , M = 213:	C-56,33	H-7,09	N-6,57
-Encontrado:	C-56,09	H-6,80	N-6,39

Reacción entre 2-nitrocicloheptanona y acroleína: Obtención de (±)-(1*S,6*R**,7*S**) y (±)-(1*S**,6*R**,7*R**)-7-Hidroxi-1-nitrobiciclo[4.3.1]-decan-10-ona (**41**).**



Método A:

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Acroleína: 0,11 g; 1,90 mmol; 0,12 ml.

Tiempo de reacción: 1,5 horas.

Rendimiento: 0,18 g (87 %) de **41**, en forma de un aceite marrón, como mezcla de diastereoisómeros **41a** y **41b** en relación 1,6:1.

Cromatografía: gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (1:4) hasta metanol puro.

Método B:

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmoles.

K₂CO₃: 0,20 g; 1,44 mmol

Acroleína: 0,11 g; 1,90 mmol; 0,12 ml.

Tiempo de reacción: 96 horas.

Rendimiento: 0,12 g (59 %) de **41a**, en forma de aceite amarillo, junto con un 30% del aducto de Michael abierto por un mecanismo de tipo retro-Dieckmann.

Datos del compuesto 41a:

IR (NaCl) ν : 3425 (OH); 1719 (CO); 1546 y 1343 (NO₂) cm⁻¹.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4,15 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz, H-7_{ec}); 3,24-3,17 (m, 1H, H-9_{ax}); 2,91 (t, 1H, $J = 5$ Hz, H-6_{ec}); 2,68-2,63 (m, 1H, H-2_{exo}); 2,34-2,25 (m, 1H, OH); 2,24-2,16 (m, 1H, H-8_{ax}); 2,04-1,95 (m, 3H, H-2_{endo}, 8_{ec}, 9_{ec}); 1,86-1,75 (m, 1H, H-4); 1,72-1,63 (m, 1H, H-3); 1,61-1,55 (m, 4H, H-3,4,5_{endo}) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 203,5 (C-10); 100,0 (C-1); 72,9 (C-7); 57,0 (C-6); 34,3 (C-2); 32,0 (C-9); 27,0 (2 señales C-4, 8); 25,0 (C-3); 24,4 (C-5) ppm.

Análisis elemental (%):

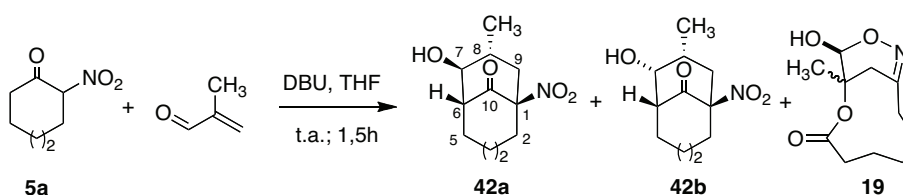
-Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4$, $M = 213$:	C-54,67	H-7,14	N-6,57
-Encontrado:	C-54,90	H-7,11	N-6,53

Datos del compuesto 41b:

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4,12 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, H-7_{ax}); 3,24-3,16 (m, 1H, H-9); 2,70-2,63 (m, 1H, H-6); 2,60-2,55 (m, 1H, H-2); 2,13-2,07 (m, 1H, OH); 2,06-1,94 (m, 5H, H-2,8,9,OH); 1,86-1,49 (m, 6H, H-3, 4, 5) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 202,7 (C-10); 99,8 (C-1); 69,9 (C-7); 55,4 (C-6); 34,1 (C-2); 32,3 (C-9); 27,5 (C-4); 24,8 (C-3); 24,1 (C-5); 22,3 (C-8) ppm.

Reacción entre 2-nitrocicloheptanona y metacroleína: Obtención de (±)-(1*S,6*R**,7*S**,8*R**) y (±)-(1*S**,6*R**,7*R**,8*R**)-7-hidroxi-1-nitro-8-metilbicyclo[4.3.1]decan-10-ona (**42**) y la macrolactona **19**.**



Método A:

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Metacroleína: 0,13 g; 1,90 mmoles; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 1,5 horas.

Rendimiento: 0,13 g (60 %) de **42**, en forma de un aceite marrón, como mezcla de diastereoisómeros **42a** y **42b** en relación 1,5:1 y 0,041 g (19 %) de la lactona **19**.

Cromatografía: gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (1:4) hasta metanol puro.

Datos del compuesto 42a:

IR (NaCl) ν : 3445 (OH); 1731(CO); 1537y 1372 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 3,70-3,55 (m, 1H, H-7_{ax});¹⁵⁶ 3,50-2,90 (m, 2H, H-9,6); 2,90-2,75 (m, 1H, H-2); 2,75-2,50 (m, 1H, OH); 2,50-0,65 (m, 9H, H-2,3,4,5,9); 1,70 (s, 3H, CH₃) ppm.

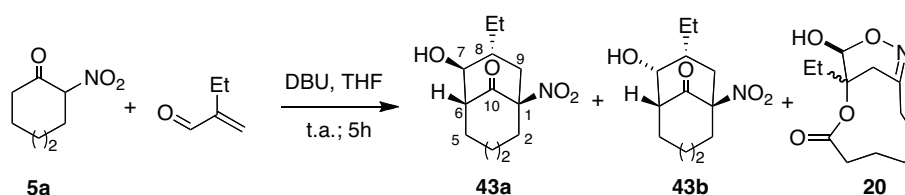
¹⁵⁶ La correspondiente señal del diastereoisómero minoritario se observa a 4,20-3,70 (m, 1H, H-7).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) d: 203,4 (C-10); 98,5 (C-1); 75,1 (C-7); 57,5 (C-6); 39,5 (C-2); 36,9 (C-9); 35,8 (C-8); 28,5 (C-4); 26,0 (C-3); 25,2 (C-5); 18,3 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, $M = 227$:	C-58,14	H-7,48	N-6,16
-Encontrado:	C-58,06	H-7,11	N-5,93

Reacción entre 2-nitrocicloheptanona y etilacroleína: Obtención de (±)-(1*S,6*R**,7*S**,8*R**) y (±)-(1*S**,6*R**,7*R**,8*R**)-7-hidroxi-1-nitro-8-etilbiciclo[4.3.1]decan-10-ona (**43**) y la macrolactona **20**.**



Método A:

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Etilacroleína: 0,16 g; 1,90 mmoles; 0,2 ml.

Tiempo de reacción: 5 horas.

Rendimiento: 0,04 g (17 %) de **43**, en forma de un aceite marrón, como mezcla de diastereoisómeros **43a** y **43b** en relación 1,6:1 y 0,18 g (76 %) de la lactona **20**. Si la reacción se lleva a cabo a 0 °C, a partir de **5a** (0,10 g, 0,63 mmol), se obtienen 0,03 g (20 %) de **43** y 0,11 g (72 %) de **20**.

Cromatografía: gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (1:4) hasta metanol puro.

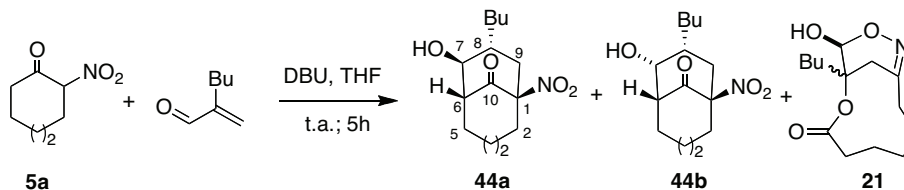
Datos del compuesto 43a:

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 3,85-3,55 (m, 1H, H-7_{ax});¹⁵⁷ 3,10-1,00 (m, 16H, H-2-9, OH); 1,00-0,60 (m, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 203,9 (C-10); 98,4 (C-1); 73,1 (C-7); 57,5 (C-6); 41,3 (C-8); 36,4 (C-2); 35,3 (C-9); 25,8 (C-4); 25,7 (CH₂); 25,5 (C-3); 25,0 (C-5); 10,6 (CH₃) ppm.

¹⁵⁷ La correspondiente señal del diastereoisómero minoritario se observa a 4,10-3,85 (m, 1H, H-7).

Reacción entre 2-nitrocicloheptanona y butilacroleína: Obtención de (\pm) -(1*S,6*R**,7*S**,8*R**) y (\pm) -(1*S**,6*R**,7*R**,8*R**)-7-hidroxi-1-nitro-8-butilbiciclo[4.3.1]decan-10-ona (**44**) y la macrolactona **21**.**



Método A:

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Butilacroleína: 0,22 g; 1,90 mmoles; 0,26 ml.

Tiempo de reacción: 5 horas.

Rendimiento: 0,09 g (35 %) de **44**, en forma de un aceite marrón, como mezcla de diastereoisómeros **44a** y **44b** en relación 1,7:1 y 0,09 g (35 %) de la lactona **21**.

Cromatografía: gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (1:4) hasta metanol puro.

Datos del compuesto 44a :

IR (NaCl) ν : 3445 (OH); 1731(CO); 1537 y 1372 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 3,80-3,60 (m, 1H, H-7_{ax});¹⁵⁸ 3,20-1,00 (m, 19H, H-2-6, 8, 9, 1'-3', OH); 0,90-0,70 (m, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 203,8 (C-10); 98,5 (C-1); 74,0 (C-7); 57,6 (C-6); 40,2 (C-8); 35,8 (C-2); 35,6 (C-9); 28,0; 26,0; 25,0 (C-4); 24,4 (C-3); 23,7; 23,0 (C-5); 14,2 (CH₃) ppm.

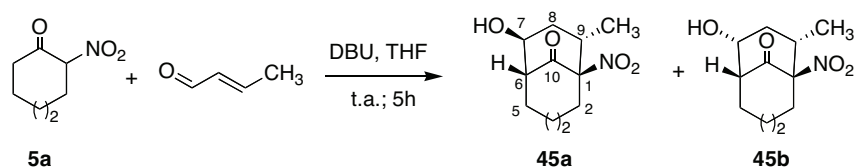
Análisis elemental (%):

-Calculado para C₁₄H₂₅NO₄, M = 269: C-62,45 H-8,55 N-5,20

-Encontrado: C-62,30 H-8,41 N-5,53

¹⁵⁸ La correspondiente señal del diastereoisómero minoritario se observa a 4,00-3,80 (m, 1H, H-7).

Reacción entre 2-nitrocicloheptanona y crotonaldehído: Obtención de (±)-(1*S,6*R**,7*S**,9*S**) y (±)-(1*S**,6*R**,7*R**,9*S**)-7-hidroxi-1-nitro-9-metilbiciclo[4.3.1]decan-10-ona (**45**).**



Método A:

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Crotonaldehído: 0,13 g; 1,90 mmoles; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 5 horas.

Rendimiento: 0,1 g (45 %) de **45**, en forma de un aceite marrón, como mezcla de diastereoisómeros **45a** y **45b** en relación 2,5:1.

Cromatografía: gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (1:4) hasta metanol puro.

Datos del compuesto 45a:

IR (NaCl) ν : 3461 (OH); 1745 (CO); 1547 y 1371 (NO_2) cm^{-1} .

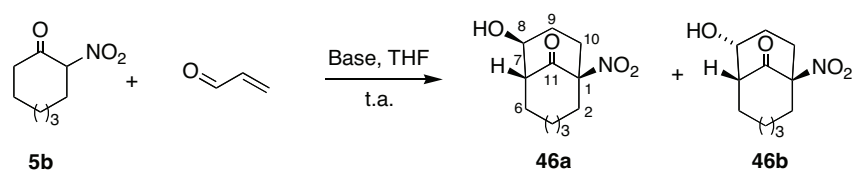
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4,50-4,30 (m, 1H, H-7); 3,20-0,60 (m, 13H, H-2-6,8,9,OH); 1,10 (d, 3H, $J = 6,0$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 203,6 (C-10); 100,8 (C-1); 73,4 (C-7); 56,0 (C-6); 36,3 (C-2); 32,3 (C-9); 31,2 (C-9); 29,1 (C-4); 25,5 (C-3); 24,4 (C-5); 15,6 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, $M = 227$:	C-58,14	H-7,48	N-6,16
-Encontrado:	C-58,23	H-7,62	N-5,78

Reacción entre 2-nitrociclooctanona y acroleína: Obtención de (±)-(1*S,7*R**,8*S**) y (±)-(1*S**,7*R**,8*R**)-8-hidroxi-1-nitrobiciclo-[5.3.1]undecan-11-ona (46).**



Método A:

Compuesto de partida (**5b**): 0,17 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Acroleína: 0,11 g; 1,90 mmoles; 0,12 ml.

Tiempo de reacción: 3,5 horas.

Rendimiento: 0,12 g (57 %) de **46**, en forma de un aceite marrón, como mezcla de diastereoisómeros **46a** y **46b** en relación 1,6:1.

Cromatografía: gradiente de cloroformo/acetato de etilo (8:2) hasta acetato de etilo puro.

Método B:

Compuesto de partida (**5b**): 0,17 g; 0,96 mmoles.

K₂CO₃: 0,20 g; 1,44 mmol.

Acroleína: 0,11 g; 1,90 mmol; 0,12 ml.

Tiempo de reacción: 6 días.

Rendimiento: 0,02 g (10 %) de **46a**, en forma de aceite amarillo, junto con un 30% del aducto de Michael abierto por un mecanismo de tipo retro-Dieckmann.

Datos del compuesto 46a:

IR (NaCl) ν : 3426 (OH); 1751 (CO); 1546 y 1336 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 4,15 (da, 1H, J = 1,9 Hz, H-8); 3,30 (td, 1H, J = 13,7 y 5,5 Hz, H-10); 2,86-2,53 (m, 3H, H-7, 10, OH); 2,17-1,14 (m, 12H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 206,02 (C-11); 99,09 (C-1); 72,81 (C-8); 58,02 (C-7); 33,91; 32,26; 31,00; 29,81; 25,37; 24,22; 23,77 ppm.

Análisis elemental (%):

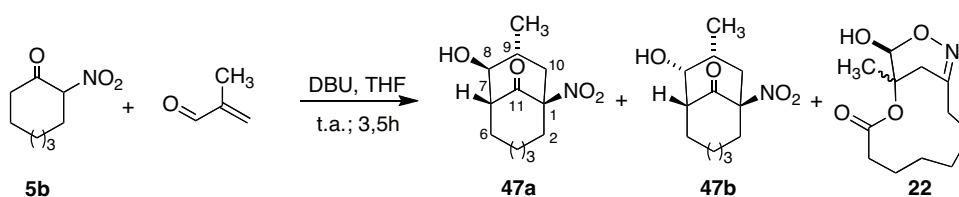
-Calculado para C ₁₁ H ₁₇ NO ₄ , M = 227:	C-58,14	H-7,48	N-6,16
-Encontrado:	C-57,90	H-7,29	N-5,91

Datos del compuesto 46b:

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 4,15 (m, 1H, H-8); 3,10-2,91 (m, 1H, H-7); 2,86-1,14 (m, 15H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 204,9 (C-11); 98,5 (C-1); 71,0 (C-8); 56,7 (C-7); 34,1; 31,9; 30,9; 26,0; 24,8; 23,9; 23,8 ppm.

Reacción entre 2-nitrociclooctanona y metacroleína: Obtención de (±)-(1*S,7*R**,8*S**,9*R**) y (±)-(1*S**,7*R**,8*R**,9*R**)-8-hidroxi-9-metil-1-nitrobiciclo[5.3.1]undecan-11-ona (**47**) y la macrolactona **22**.**



Método A:

Compuesto de partida (**5b**): 0,17 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Metacroleína: 0,13 g; 1,90 mmoles; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 3,5 horas.

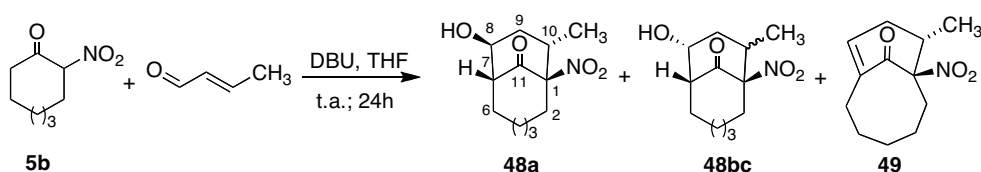
Rendimiento: 0,08 g (36 %) de **47**, en forma de un aceite marrón, como mezcla de diastereoisómeros **47a** y **47b** en relación 2:1 y 0,04 g (42 %) de la lactona **22**.

Datos del compuesto 47a:

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 3,70-3,42 (m, 1H, H-8); 2,70-0,90 (m, 18H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 204,4 (C-11); 97,0 (C-1); 77,5 (C-8); 56,3 (C-7); 38,4 (C-9); 34,8; 33,8; 29,3; 26,8; 26,2; 23,8; 19,0 (CH_3) ppm.

Reacción entre 2-nitrociclooctanona y crotonaldehído: Obtención de (±)-(1*S,7*R**,8*S**,10*S**) y (±)-(1*S**,7*R**,8*S**,10*RS**)-8-hidroxi-10-metil-1-nitrobiciclo[5.3.1]undecan-11-ona (**48**) y (1*S**,10*S**)-10-metil-1-nitrobiciclo[5.3.1]undec-7-en-11-ona (**49**).**



Método A:

Compuesto de partida (**5b**): 0,17 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Crotonaldehído: 0,13 g; 1,90 mmoles; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 0,13 g (57 %) de **47**, en forma de un aceite marrón, como mezcla de diastereoisómeros **48a** (sólido amarillo), **48b** y **48c** en relación 4,7 : 1,4 : 1 y 0,03 g (12%) de **49**, como un sólido blanco.

Cromatografía: Al₂O₃ y gradiente de éter de petróleo/DCM (10:1), hasta (1:1).

Datos del compuesto 48a (compuesto puro aislado):

Pf: 149-150 °C

IR (NaCl) v: 3449 (OH); 1713 (CO); 1548 y 1363 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 4,12-4,09 (m, 1H, H-8); 3,66-3,57 (m, 1H, H-10); 2,81-2,63 (m, 2H, H-2, 7); 2,14-1,98 (m, 3H, H-6, 9); 1,94-1,20 (m, 9H); 0,93 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 205,2 (C-11); 103,6 (C-1); 71,2 (C-8); 57,2 (C-7); 35,1 (C-9); 33,1; 30,8 (C-10); 29,5; 27,9; 23,7; 22,7; 14,7 (CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $C_{12}H_{19}NO_4$, $M = 241$:	C-59,75	H-7,88	N-5,81
-Encontrado:	C-59,44	H-7,51	N-5,68

Datos del compuesto 48b y 48c (como mezcla de diastereoisómeros):

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 4,60-4,56 (m, 1H); 4,17-4,06 (m, 2H); 3,76-3,71 (m, 1H); 3,60-3,48 (m, 3H); 2,96-2,89 (m, 3H); 2,77-1,30 (m, 22H); 1,26 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_3); 1,02 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 206,5 (C-11, **48b**); 206,4 (C-11, **4c**); 104,4 (C-1, **48b**); 102,2 (C-1, **48c**); 69,8 (C-8, **48c**); 68,3 (C-8, **48b**); 57,5 (C-7, **48b**); 55,8 (C-7, **48c**); 38,4 (C-9, **48b**); 36,1 (C-9, **48c**); 35,7 (C-10, **48b**); 34,3; 33,3; 31,3; 31,2; 30,6 (C-10, **48c**); 28,3; 26,6; 26,0; 24,8; 21,8; 21,2; 19,7 (CH_3 , **48c**); 15,1 (CH_3 , **48b**) ppm.

Datos del compuesto 49:

Pf: 94-95 °C

IR (NaCl) ν : 2932 (OH); 1691 (CO); 1542; 1458; 1441; 1365 (NO_2) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 6,61-6,57 (m, 1H, H-8); 2,82-2,70 (td, 1H, $J = 11,8$ y $5,0$ Hz, H-6); 2,58-2,43 (m, 2H, H-9, 10); 2,38-2,04 (m, 5H, H-2, 3, 6, 9); 1,94-1,77 (m, 2H, H-4, 5); 1,38-1,20 (m, 2H, H-3, 5); 1,18-0,95 (m, 4H, H-4, CH_3) ppm.

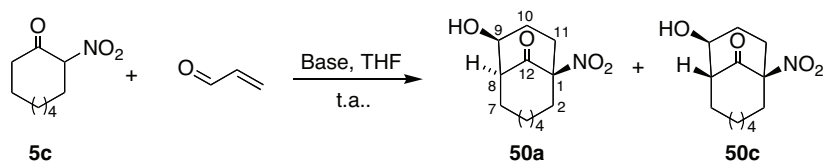
^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 198,21 (C-11); 141,36 (C-9); 136,68 (C-8); 98,71 (C-1); 39,36 (C-2); 34,59 (C-10); 33,57 (C-5); 30,87 (C-6); 29,26 (C-9); 25,63 (C-4); 24,91 (C-3); 14,77 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $C_{12}H_{17}NO_3$, $M = 223$:	C-64,57	H-7,62	N-6,28
--------------------------------------------------	---------	--------	--------

-Encontrado: C-64,63 H-7,50 N-6,30

Reacción entre 2-nitrociclononanona y acroleína: Obtención de (±)-(1*S, 8*S**, 9*S**) y (±)-(1*S**, 8*R**, 9*S**)-9-hidroxi-1-nitrobiciclo-[6.3.1]dodecan-13-ona (50).**



Método A:

Compuesto de partida (**5c**): 0,09 g; 0,48 mmol.

DBU: 0,10 ml; 0,66 mmol.

Acroleína: 0,05 g; 0,45 mmol; 0,06 ml.

Tiempo de reacción: 4 horas.

Rendimiento: 0,11 g (100 %) de **50a** y **50c**, con relación 10:1, como un sólido amarillo.

Método B:

Compuesto de partida (**5c**): 0,09 g; 0,48 mmol.

K₂CO₃: 0,09 g; 0,66 mmol.

Acroleína: 0,05 g; 0,45 mmol; 0,06 ml.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 0,08 g (75 %) de **50a**, como un sólido amarillo.

Datos del compuesto 50a:

IR (NaCl) ν : 3423 (OH); 1725 (CO); 1545 y 1346 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 4,43 (s, 1H, H-9); 3,50-3,37 (m, 1H, H-8); 3,20-2,87 (m, 1H, H-11); 2,62-0,50 (m, 16H) ppm.

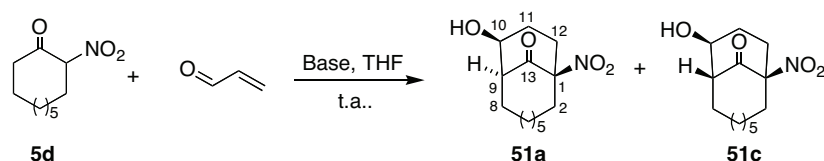
¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 202,7 (C-12); 100,1 (C-1); 75,7 (C-9); 52,5 (C-8); 37,2; 32,8; 32,1; 30,76; 28,7; 26,6; 25,9; 23,9 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C₁₂H₁₉NO₄, M = 241: C-59,75 H-7,88 N-5,81

-Encontrado: C-59,60 H-7,56 N-5,78

Reacción entre 2-nitrociclodecanona y acroleína: Obtención de (±)-(1*S,9*S**,10*S**) y (±)-(1*S**,9*R**,10*S**)-10-hidroxi-1-nitrobiciclo-[7.3.1]tridecan-13-ona (**51**).**



Método A:

Compuesto de partida (**5d**): 0,19 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Acroleína: 0,11 g; 1,90 mmoles; 0,13 ml.

Tiempo de reacción: 4,5 horas.

Rendimiento: 0,24 g (100 %) de **51**, en forma de un sólido marrón, como mezcla de diastereoisómeros **51a** y **51c** en relación 1,3:1.

Método B:

Compuesto de partida (**5d**): 0,19 g; 0,96 mmol.

K_2CO_3 : 0,20 g; 1,44 mmol.

Acroleína: 0,11 g; 1,90 mmol; 0,13 ml.

Tiempo de reacción: 29 horas.

Rendimiento: 0,24 g (100 %) de **51a**, único diastereoisómero como un sólido amarillo.

Datos del compuesto 51a:

Pf. 104-105 °C

IR (NaCl) ν : 3423 (OH); 1725 (CO); 1545 y 1346 (NO_2) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4,30 (s, 1H, H-10); 3,56 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz, H-9); 2,98-2,83 (m, 1H, H-12); 2,73-2,61 (m, 1H, H-2); 2,37-1,10 (m, 17H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 203,0 (C-13); 98,9 (C-1); 75,7 (C-10); 51,1 (C-9); 34,3 (C-12); 32,3 (C-2); 30,4 (C-11); 26,2; 25,8; 25,7; 23,3; 21,6; 20,91 ppm.

Análisis elemental (%):

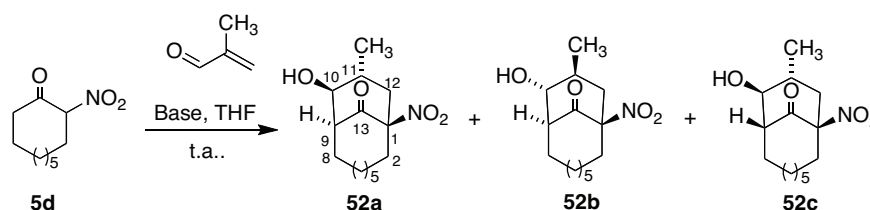
-Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, $M = 255$:	C-61,17	H-8,23	N-5,49
-Encontrado:	C-61,31	H-8,11	N-5,22

Datos del compuesto 51c (tomados de la mezcla de diastereoisómeros).

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4,32 (s, 1H); 3,68-3,37 (m, 2H); 3,04-2,80 (m, 1H); 2,78-2,35 (m, 2H), 2,33-1,10 (m, 36H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 203,12 (C-13); 98,72 (C-1); 76,16 (C-10); 54,93 (C-9); 33,52; 33,40; 32,11; 26,67; 26,26; 24,85; 23,81; 22,10; 21,10 ppm.

Reacción entre 2-nitrociclododecanona y metacroleína: Obtención de (±)-(1*S,9*S**,10*S**,11*R**), (±)-(1*S**,9*S**,10*R**,11*S**) y (±)-(1*S**,9*R**,10*S**,11*R**)-10-Hidroxi-11-metil-1-nitrobiciclo[7.3.1]tridecan-13-ona (**52**).**



Método A:

Compuesto de partida (**5d**): 0,19 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Metacroleína: 0,13 g; 1,90 mmoles; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 3,5 horas.

Rendimiento: 0,26 g (100 %) de **52**, en forma de pasta marrón, como mezcla de diastereoisómeros **52a**, **52b** y **52c** en relación 2,5 : 1,8 :1. Cuando se emplea como disolvente una mezcla tolueno/HMPA (1:1) se obtiene una mezcla de los diastereoisómeros **52a** y **52b** en relación 5:1.

Método B:

Compuesto de partida (**5d**): 0,19 g; 0,96 mmoles.

K₂CO₃: 0,20 g; 1,44 mmol.

Metacroleína: 0,13 g; 1,90 mmol; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 0,26 g de (99 %) **52a** y **52c**, como una mezcla de diastereoisómeros en relación 2,5:1.

*Datos del compuesto **52a** (compuesto puro aislado):*

IR (NaCl) ν : 3399 (OH); 1727 (CO); 1545 y 1349 (NO₂) cm⁻¹.

^1H -RMN (acetona- d_6 , 250 MHz) δ : 3,97 (t, 1H, J = 6,6 Hz, H-10); 3,44-3,00 (m, 2H, H-9, OH); 2,60-2,00 (m, 5H); 1,98-1,01 (m, 15H) ppm.

^{13}C -RMN (acetona- d_6 , 63 MHz) δ : 205,2 (C-13); 99,7 (C-1); 80,1 (C-10); 49,7 (C-9); 40,7 (C-12); 36,6 (C-11); 35,3; 26,7; 25,0; 24,1; 23,0; 22,1; 20,7; 19,2 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

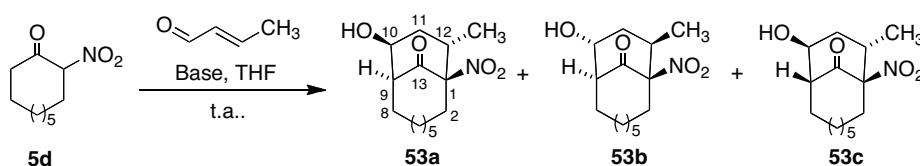
-Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, $M = 269$:	C-62,45	H-8,55	N-5,20
-Encontrado:	C-62,55	H-8,32	N-4,87

*Datos de los compuestos **51b** y **51c** (mezcla de diastereoisómeros):*

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 5,25 (sa, 2H, OH); 3,97 (s, 1H); 3,86 (t, 1H, J = 5,7 Hz); 3,76-3,65 (m, 2H); 3,25-3,15 (m, 1H); 3,10-2,95 (m, 1H); 2,60-1,90 (m, 10H); 1,86-0,84 (m, 28H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 206,1 (C-13**b**); 203,2 (C-13**c**); 100,2 (C-1**b**); 98,3 (C-1**c**); 79,2 (C-10**c**); 78,0 (C-10**c**); 52,7 (C-9**b**); 51,2 (C-9**c**); 41,4 (C-12**c**); 40,6 (C-12**b**); 35,1; 33,0; 33,4 (C-11**b**); 29,2 (C-11**c**); 29,1; 28,7; 26,7; 26,4; 26,1; 24,8; 24,0; 23,8; 23,4; 22,2; 21,6; 21,0; 16,5 (CH_3 **c**); 15,1 (CH_3 **b**) ppm.

Reacción entre 2-nitrociclodecanona y 2-etilacroleína: Obtención de (\pm)-(1*S,9*S**,10*S**,11*R**), (\pm)-(1*S**,9*S**,10*R**,11*S**) y (\pm)-(1*S**,9*R**,10*S**,11*R**)-10-hidroxi-12-metil-1-nitrobiciclo[7.3.1]tridecan-13-ona (**53**).**



Método A:

Compuesto de partida (**5d**): 0,19 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Crotonaldehído: 0,13 g; 1,90 mmoles; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 6,5 horas.

Rendimiento: 0,26 g (100 %) de **53**, como mezcla de diastereoisómeros **53a**, **53b** y **53c** en relación 5:2:1, en forma de un sólido amarillo.

Método B:

Compuesto de partida (**5d**): 0,19 g; 0,96 mmoles.

K₂CO₃: 0,20 g; 1,44 mmol

Crotonaldehído: 0,13 g; 1,90 mmol; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 144 horas, 6 días.

Rendimiento: 0,26 g (91 %, 100 % sobre compuesto de partida recuperado) de **53a** y **53c**, como mezcla de diastereoisómeros en relación 5:4 como sólido amarillo.

Purificación: Cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de éter de petróleo/DCM (1:1) hasta DCM puro.

Datos del compuesto 53a (aislado como diastereoisómero puro)

Pf_(éter etílico): 92-93 °C

IR (KBr) v: 3431 (OH); 1727 (CO); 1546 y 1353 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 4,25 (sa, 1H, H-10); 3,50-3,34 (m, 2H, H-9,12); 2,46-2,26 (m, 2H, H-2,8); 2,12-2,01 (m, 2H, H-2,11); 1,87-1,70 (m, 4H); 1,57-1,24 (m, 9H); 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 203,4 (C-13); 104,7 (C-1); 74,7 (C-10); 52,0 (C-9); 39,4 (C-11); 38,3 (C-12); 27,5; 27,0; 26,2; 25,5; 25,0; 23,5; 22,6; 15,5 (CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

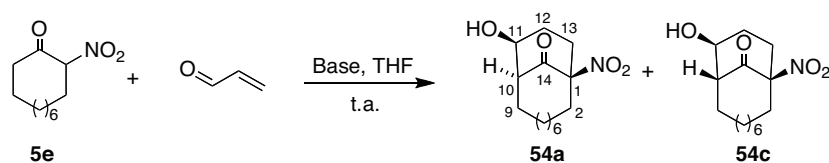
-Calculado para C ₁₄ H ₂₃ NO ₄ , M = 269:	C-62,45	H-8,55	N-5,20
-Encontrado:	C-62,82	H-8,44	N-5,55

Datos del compuesto 53b y 53c (mezcla de diastereoisómeros):

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 4,25 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz); 3,60-3,10 (m, 3H); 3,00-2,70 (m, 42H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 206,0; 203,2 (C-13^{bc}); 104,2; 102,5 (C-1^{bc}); 73,1; 72,6 (C-10^{bc}); 55,5; 53,3 (C-9^{bc}); 41,1; 38,2 (C-11^{bc}); 37,5; 37,0 (C-12^{bc}); 32,4; 27,4; 27,2; 26,8; 25,9; 24,9; 24,7; 24,3; 23,9; 23,1; 22,8; 22,2; 20,1 (C-^{bc}); 15,7; 15,1 (CH₃^{bc}) ppm.

Reacción entre 2-nitrocicloudecanona y acroleína: Obtención de (±)-(1*S,10*S**,11*S**) y (±)-(1*S**,10*R**,11*S**)-11-hidroxi-1-nitrobiciclo-[8.3.1]tetradecan-14-ona (**54**).**



Método A:

Compuesto de partida (**5e**): 0,20 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Acroleína: 0,11 g; 1,90 mmoles; 0,13 ml.

Tiempo de reacción: 5 horas.

Rendimiento: 0,26 g (100 %) de **54**, en forma de un sólido marrón, como mezcla de diastereoisómeros **54a** y **54c** en relación 6:1.

Método B:

Compuesto de partida (**5e**): 0,20 g; 0,96 mmol.

K₂CO₃: 0,20 g; 1,44 mmol.

Acroleína: 0,11 g; 1,90 mmol; 0,13 ml.

Tiempo de reacción: 96 horas, 4 días.

Rendimiento: 0,26 g (100 %) de **54a**, como un sólido amarillo.

Datos del compuesto 54a:

Pf. 113-114 °C

IR (KBr) ν : 3437 (OH); 1728 (CO); 1537 y 1351 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 4,34 (s, 1H, H-11); 3,25-3,12 (m, 1H); 3,04-2,90 (m, 1H); 2,70-0,30 (m, 20H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 202,0 (C-14); 100,3 (C-1); 75,1 (C-11); 53,2 (C-10); 33,7; 32,6; 30,2; 26,3; 26,1; 25,4; 25,2; 24,3; 24,0; 21,0 ppm.

Análisis elemental (%):

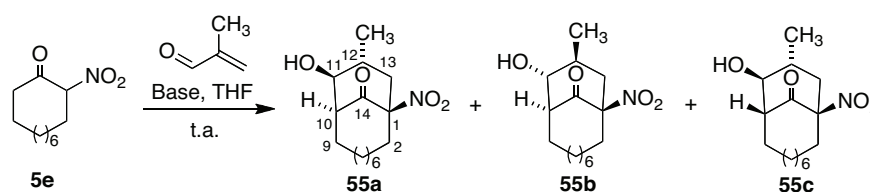
-Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, M = 269:	C-62,45	H-8,55	N-5,20
-Encontrado:	C-62,66	H-8,20	N-5,46

Datos del compuesto 54c:

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 3,75-3,48 (m, 2H); 2,65-0,83 (m, 21H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 201,9 (C-14); 99,9 (C-1); 74,4 (C-11); 53,3 (C-10); 32,9; 31,2; 27,1; 25,8; 25,7; 25,4; 25,3; 24,6; 22,6; 21,4 ppm.

Reacción entre 2-nitrocicloudecanona y metacroleína: Obtención de (±)-(1*S,10*S**,11*S**,12*R**), (±)-(1*S**,10*R**,11*R**,12*S**) y (±)-(1*S**,10*S**,11*S**,12*R**)-11-hidroxi-12-metil-1-nitrobiciclo[8.3.1]tetradecan-14-ona (**55**).**



Método A:

Compuesto de partida (**5e**): 0,19 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Metacroleína: 0,13 g; 1,90 mmoles; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 5 horas.

Rendimiento: 0,28 g (99 %) de **55**, en forma de pasta marrón, como mezcla de diastereoisómeros **55a**, **55b** y **55c** en relación 3:2:1.

Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano, muy rápida.

Método B:

Compuesto de partida (**5e**): 0,19 g; 0,96 mmoles.

K₂CO₃: 0,20 g; 1,44 mmol.

Metacroleína: 0,13 g; 1,90 mmol; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 96 horas.

Rendimiento: 0,28 g (99 %) de **55a** y **55b** y **55c**, con relación 1:2:3.

Datos de 55a:

IR (NaCl) ν : 3446 (OH); 2931; 1729 (CO); 1543 y 1361 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 4,08-3,98 (sa, 1H, OH); 3,93 (t, 1H, J = 4,6 Hz, H-11); 3,10-3,03 (m, 1H, H-10); 2,62-2,00 (m, 8H); 2,75-0,77 (m, 14H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 204,0 (C-14); 98,5 (C-1); 80,8 (C-11); 51,7 (C-10); 40,2 (C-13); 35,9 (C-12); 34,8; 27,0; 26,5; 25,0; 24,6; 24,5; 23,8; 21,2; 19,9 (CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

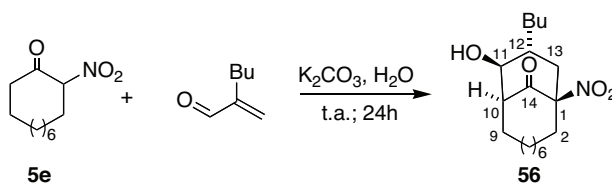
-Calculado para C ₁₅ H ₂₅ NO ₄ , M = 283:	C-63,60	H-8,83	N-4,95
-Encontrado:	C-63,45	H-9,00	N-4,79

Datos de 55b y 55c (como mezcla de diastereoisómeros):

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 4,00-3,92 (m, 2H); 3,72-3,68 (m, 1H); 3,50-2,33 (m, 1H); 3,20-2,80 (m, 3H); 2,75-0,77 (m, 43H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 205,1 (C-14**b**); 202,6 (C-14**c**); 100,1 (C-1**c**); 99,2 (C-1**b**); 78,9 (C-11**b**); 78,8 (C-11**c**); 55,4 (C-10**b**); 53,7 (C-10**c**); 40,8 (C-13**b**); 39,7 (C-13**c**); 34,7; 34,4; 33,8; 33,6; 33,5; 33,3; 33,1; 32,9; 27,5; 26,7; 26,4; 26,2; 25,9; 25,6; 25,4; 25,1; 24,9; 24,6; 16,8 (CH₃**c**); 14,7 (CH₃**b**) ppm.

Reacción entre 2-nitrocicloundecanona y butilacroleína: Obtención de (±)-(1*S,10*S**,11*S**,12*R**)-12-Butil-11-hidroxi-1-nitrobiciclo[8.3.1]-tetradecan-14-ona (**56**).**



Método C:

Compuesto de partida (**5e**): 0,19 g; 0,90 mmoles.

K_2CO_3 : 0,06 g; 0,48 mmoles.

Butilacroleína: 0,43 g; 3,64 mmoles; 0,5 ml.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 0,10 g (33%) de **56**, en forma de sólido blanco.

Pf: 152-153 °C

IR (KBr) ν : 3541 (OH); 2925; 1726 (CO); 1545 y 1354 (NO_2); 1031 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 3,96 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz, H-11); 3,09-3,00 (m, 1H, H-10); 2,52-2,36 (m, 2H); 2,31-1,07 (m, 20H); 1,00-0,83 (m, 7H) ppm.

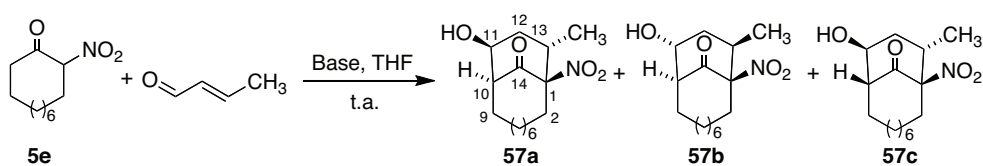
^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 204,3 (C-14); 98,3 (C-1); 79,5 (C-11); 52,2 (C-10); 40,8 (C-12); 38,1; 34,7; 34,2; 29,3; 26,9; 26,4; 25,1; 24,5; 24,0; 22,5; 21,1; 13,8 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $C_{18}H_{31}NO_4$, $M = 325$: C-66,46 H-9,53 N-4,30

-Encontrado: C-66,51 H-9,28 N-4,45

Reacción entre 2-nitrocicloudecanona y crotonaldehído: Obtención de (\pm) -(1*S,10*S**,11*S**,13*R**), (\pm) -(1*S**,10*S**,11*S**,13*S**) y (\pm) -(1*S**,10*R**,11*S**,13*R**)-11-hidroxi-13-metil-1-nitrobiciclo[8.3.1]tetradecan-14-ona (57).**



Método A:

Compuesto de partida (**5e**): 0,20 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Crotonaldehído: 0,13 g; 1,90 mmoles; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 48 horas.

Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano, muy rápida.

Rendimiento: 0,28 g (99 %) de **57**, en forma de un líquido marrón, como mezcla de diastereoisómeros **57a**, **57b**, **57c** en relación 1,5 : 1,2 : 1. Si se reduce el tiempo de reacción a 24 horas se obtienen dos diastereoisómeros en relación 4:1, pero se recupera un 25% de material de partida.

Método B:

Compuesto de partida (**5e**): 0,20 g; 0,96 mmoles.

K₂CO₃: 0,20 g; 1,44 mmol.

Crotonaldehído: 0,13 g; 1,90 mmol; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 96 horas.

Rendimiento: 0,27 g (100 %) de **57a**, **57b** y **57c**, con relación 1:2:3.

Datos de 57a (diastereoisómero puro aislado):

IR (KBr) ν : 3445 (OH); 2930; 1729 (CO); 1546 y 1358 (NO₂) cm⁻¹.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4,27 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H-11); 3,48-3,38 (m, 1H); 2,84-2,79 (m, 1H); 2,57-2,34 (m, 1H); 2,15-1,07 (m, 18H); 0,97 (d, $J = 5,8$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 202,6 (C-14); 105,2 (C-1); 72,8 (C-11); 53,0 (C-10); 38,3 (C-12); 36,8 (C-13); 26,8; 26,7; 25,8; 24,9; 24,8; 23,3; 22,7; 19,8; 14,9 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, $M = 283$: C-63,60 H-8,83 N-4,95

-Encontrado: C-63,42 H-8,50 N-4,62

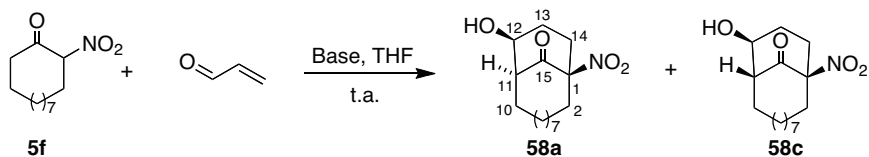
Datos de 57b y 57c (mezcla de diastereoisómeros):

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4,45-4,38 (m, 1H); 4,15-3,88 (m, 1H); 3,78-3,60 (m, 1H); 2,98-0,80 (m, 47H) ppm.

Datos de 57c (mezcla de diastereoisómeros):

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 204,8 (C-14); 101,6 (C-1); 73,1 (C-11); 55,4 (C-10); 40,7 (C-12); 36,6 (C-13); 31,5; 27,3; 26,6; 25,4; 25,1; 23,3; 23,2; 22,5; 14,0 (CH_3) ppm.

Reacción entre 2-nitrociclododecanona y acroleína: Obtención de (±)-12-hidroxi-1-nitrobiciclo[9.3.1]pentadecan-15-ona (58).



Método A:

Compuesto de partida (**5f**): 0,22 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Acroleína: 0,11 g; 1,90 mmoles; 0,12 ml.

Tiempo de reacción: 4,5 horas.

Rendimiento: 0,19 g (72 %) de **58**, en forma un sólido marrón, como mezcla de diastereoisómeros **58a** y **58b** en relación 2,5:1.

Método B:

Compuesto de partida (**5f**): 0,22 g; 0,96 mmol.

K₂CO₃: 0,20 g; 1,4 mmol.

Acroleína: 0,11 g; 1,90 mmol; 0,12 ml

Tiempo de reacción: 72 horas.

Rendimiento: 0,27 g (100 %) de **58a**, como un sólido amarillo.

Datos del compuesto 58a:

Pf. 80-81°C

IR (NaCl) ν : 3372 (OH); 1726 (CO); 1545 y 1353 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 4,29 (s, 1H, H-12); 3,74 (sa, 1H, OH); 3,22-3,09 (m, 1H, H-14); 2,81 (d, 1H, J = 9,8 Hz, H-11); 2,48-0,81 (m, 21H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 202,1 (C-15); 100,6 (C-1); 74,5 (C-12); 51,0 (C-11); 33,4; 32,7; 29,9; 26,5; 25,6; 24,9; 22,9; 22,9; 22,2; 21,7; 20,4 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $C_{15}H_{25}NO_4$, $M = 283$: C-63,60 H-8,83 N-4,95

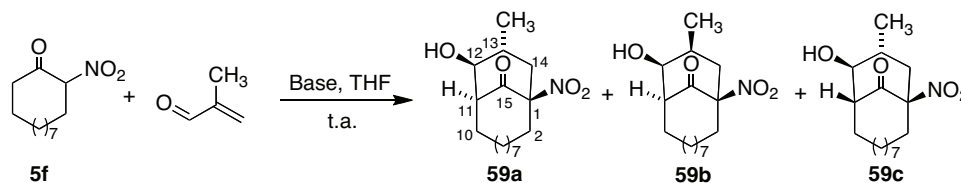
-Encontrado: C-63,22 H-9,12 N-4,62

Datos del compuesto 58b (mezcla de diastereoisómeros):

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 4,61-4,53 (m, 1H); 4,00-3,86 (m, 1H); 3,83-3,52 (m, 1H); 2,40-0,80 (m, 22H) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 201,3 (C-15); 100,4 (C-1); 73,2 (C-12); 55,2 (C-11); 33,6; 33,1; 31,9; 27,2; 26,1; 23,8; 23,5; 23,1; 22,4; 21,9; 20,8 ppm.

Reacción entre 2-nitrociclododecanona y metacroleína: Obtención de (+)-12-hidroxi-13-metil-1-nitrobiciclo[9.3.1]pentadecan-15-ona (59**).**



Método A:

Compuesto de partida (**5f**): 0,22 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Metacroleína: 0,13 g; 1,90 mmol; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 3,5 horas.

Rendimiento: 0,28 g (100 %) de **59**, en forma de pasta marrón, como mezcla de diastereoisómeros **59a**, **59b** y **59c** en relación 8,3:1,1:1.

Método B:

Compuesto de partida (**5f**): 0,22 g; 0,96 mmol.

K₂CO₃: 0,20 g; 1,44 mmol.

Metacroleína: 0,13 g; 1,90 mmol; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 92 horas, 4 días.

Cromatografía: Al₂O₃, éter de petróleo/diclorometano (1:1).

Rendimiento: 0,23 g (80 %) de **59a** y **59c**, como una mezcla de diastereoisómeros en relación 1,5:1.

*Datos del compuesto **59a** (compuesto puro aislado):*

IR (NaCl) ν : 3388 (OH); 1729 (CO); 1545 y 1352 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 3,94 (c, 1H, J = 5,5 Hz, H-12); 3,08 (dc, 1H, J = 11,1 y 2,6 Hz, H-11); 2,72 (dd, 1H, J = 14,6 y 4,9 Hz, H-14); 2,48-1,85 (m, 7H) 1,77 (d, 1H, J = 5,9 Hz, OH); 1,50-1,00 (m, 16H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 203,5 (C-15); 99,2 (C-1); 80,6 (C-12); 47,6 (C-11); 42,3 (C-14); 36,5 (C-13); 35,7 (C-2); 26,5; 26,2; 23,8; 23,0; 22,5; 22,5; 22,4; 20,5; 19,8 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, $M = 297$: C-64,64 H-9,09 N-4,71

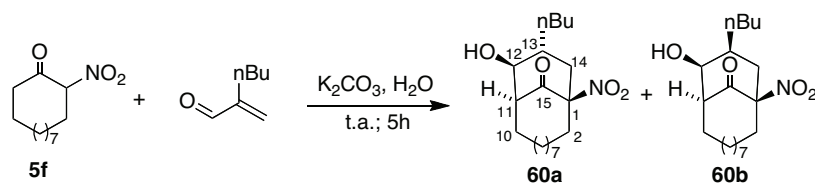
-Encontrado: C-64,32 H-8,80 N-4,54

Datos del compuesto 59b, 59c (mezcla de diastereoisómeros):

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 3,95-3,83 (m, 2H, H-12); 3,07-3,01 (m, 1H, H-13); 3,76-3,65 (dd, 1H, $J = 14,6$ y $4,9$ Hz); 2,44-1,78 (m, 7H); 1,67-0,83 (m, 43H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 205,1; 203,2 (C-15**bc**); 100,7; 100,6 (C-1**bc**); 78,8; 78,0 (C-12**bc**); 52,3; 51,9 (C-11**bc**); 42,1; 40,0 (C-14**bc**); 35,6 (CH); 34,9 (CH_2); 34,8 (CH_2); 34,6 (CH); 30,7; 29,5; 29,4; 29,3; 29,1; 27,1; 26,5; 26,3; 25,7; 25,3; 25,1; 24,1; 23,2; 22,7; 22,3; 22,0; 17,2; 15,4 (CH_3 **bc**) ppm.

Reacción entre 2-nitrociclododecanona y 2-butilacroleína: Obtención de (+)-13-butil-12-hidroxi-1-nitrobiciclo[9.3.1]pentadecan-15-ona (60**).**



Método C:

Compuesto de partida (**5f**): 0,25 g; 1,09 mmoles.

K_2CO_3 : 0,07 g; 0,58 mmoles.

Butilacroleína: 0,52 g; 4,42 mmoles; 0,62 ml.

Tiempo de reacción: 5 horas.

Rendimiento: 0,17 g (45%) de **60**, en forma un sólido blanco, como mezcla de diastereoisómeros **60a** y **60b** en relación 3:1.

Datos de 60a:

IR (NaCl) ν : 3475 (OH); 1724 (CO); 1544 y 1350 (NO_2) cm^{-1} .

Pf: 198-200 °C

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 3,96 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz, H-12); 3,09-2,92 (m, 1H, H-11); 2,80-2,53 (m, 1H, H-13); 2,49-0,75 (m, 30H) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 203,6 (C-15); 98,9 (C-1); 79,4 (C-12); 48,1 (C-11); 41,6 (C-13); 40,2 (C-2); 35,5 (C-14); 33,9; 29,8; 26,4; 26,2; 23,8; 23,0 (2 C); 22,6; 22,5; 22,4; 20,4; 14,3 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $C_{19}H_{33}NO_4$, $M = 339$: C-67,25 H-9,73 N-4,13

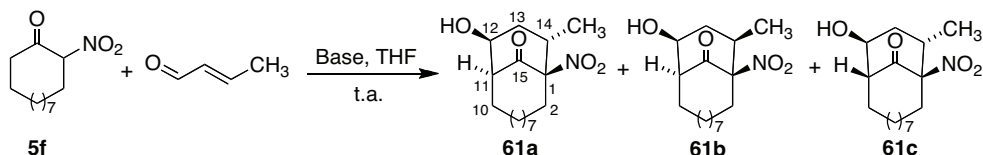
-Encontrado: C-67,00 H-9,54 N-4,20

Datos de 60b (mezcla de diastereoisómeros):

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 4,03 (s, 1H, H-12); 3,28-3,10 (m, 1H, H-11); 2,90-2,79 (m, 1H, H-13); 2,49-0,75 (m, 30H) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 202,5 (C-15); 100,2 (C-1); 76,4 (C-12); 51,8 (C-11); 39,7 (C-13); 33,5 (C-2); 30,9 (C-14); 29,3; 29,2; 29,1; 26,5; 26,0; 25,8; 25,7; 25,3; 23,0; 21,8; 20,7; 14,4 (CH_3) ppm.

Reacción entre 2-nitrociclododecanona y crotonaldehído: Obtención de (+)-12-hidroxi-14-metil-1-nitrobiciclo[9.3.1]pentadecan-15-ona (61**).**



Método A:

Compuesto de partida (**5f**): 0,22 g; 0,96 mmoles.

DBU: 0,21 ml; 1,4 mmoles.

Crotonaldehído: 0,13 g; 1,90 mmoles; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 0,28 g (100 %) de **61**, en forma de pasta marrón, como mezcla de diastereoisómeros **61a**, **61b** y **61c** en relación 3:2:1.

Método B:

Compuesto de partida (**5f**): 0,22 g; 0,96 mmol.

K_2CO_3 : 0,20 g; 1,44 mmol.

Crotonaldehído: 0,13 g; 1,90 mmol; 0,16 ml.

Tiempo de reacción: 144 horas, 6 días.

Purificación: cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de éter de petróleo/DCM (1:1) hasta DCM puro, obteniendo el compuesto **61a** como aceite amarillo y **61c** como sólido amarillo.

Rendimiento: 0,26 g (90 %) de **61^a** y **61c**, con relación 1:1,5.

*Datos del compuesto **61c** (compuesto puro aislado):*

IR (NaCl) ν : 3429 (OH); 1731 (CO); 1548 y 1356 (NO_2) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4,40-4,32 (m, 1H, H-12); 3,08 (ddd, 1H, J = 11,6 y 6,0 y 2,7 Hz, H-11); 2,63-2,20 (m, 4H, H-2, 10, 13, 14); 1,96-1,06 (m, 21H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 203,4 (C-15); 101,5 (C-1); 71,5 (C-12); 48,5 (C-11); 38,5 (C-13); 37,4 (C-14); 32,9; 26,0; 25,8; 22,6; 22,5; 22,3; 21,9; 21,8; 18,9; 15,0 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, $M = 297$: C-64,64 H-9,09 N-4,71

-Encontrado: C-64,54 H-8,81 N-4,91

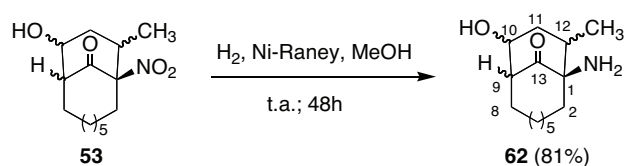
Datos del compuesto 61a y 61b (mezcla de diastereoisómeros):

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4,23 (sa, 1H, H-12a); 3,86 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz, H-12b); 3,60-3,39 (m, 2H, H-11ab); 2,92-0,95 (m, 50Hab) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 202,8 (C-15a); 201,6 (C-15b); 105,3 (C-1a); 105,1 (C-1b); 73,4 (C-12a); 72,8 (C-12b); 55,0 (C-11b); 51,0; 38,5; 37,8; 37,3; 28,7; 28,0; 27,6; 27,5; 27,4; 26,3; 26,2; 25,3; 24,7; 24,4; 24,2; 24,1; 23,8; 23,7; 23,7; 23,2; 22,8; 22,5; 20,5; 15,4 (CH_3b) 15,3 (CH_3a) ppm.

6.6.- REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO EN POSICIÓN CABEZA DE PUENTE

(±)-1-Amino-10-hidroxi-12-metilbiciclo[7.3.1]tridecan-13-ona (**62**).



Sobre una disolución del compuesto **53** (0,10 g; 0,37 mmoles), en forma de una mezcla de diastereoisómeros en relación 3:1:1, en 30 ml de metanol se añaden 0,07 g de Ni-Raney y se deja reaccionar bajo atmósfera de H_2 (1 atm) durante 48 horas. Transcurrido este tiempo el crudo de la reacción se filtra a través de celite y se lava abundantemente con metanol. Se evapora el disolvente y se obtienen 0,19 g (81%) de **62**, como mezcla de diastereoisómeros **62a**, **62b**, **62c** (3:1:1).

IR (NaCl) ν : 3315 y 3297 (NH_2 y OH); 1704 (CO) cm^{-1}

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4,13 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H-10); 3,70-3,23 (m, 4H, H-9, 12); 2,78-2,36 (m, 2H); 2,22-0,79 (m, 68H) ppm.

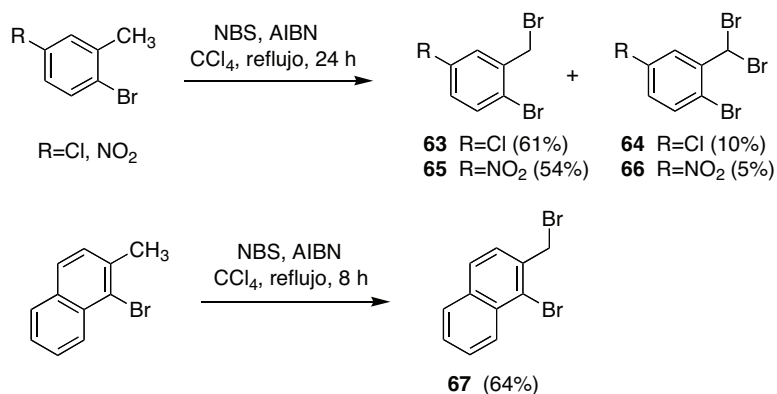
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ (compuesto mayoritario, **62a**) 215,9 (C-13); 74,3 (C-10); 65,9 (C-1); 48,8 (C-9); 42,6 (C-12); 37,9 (C-2); 25,9; 25,6; 25,3; 24,6; 21,0; 20,1; 19,7; 13,9 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_2$, $M = 239$:	C-61,09	H-9,45	N-5,09
-Encontrado:	C-61,00	H-9,33	N-5,01

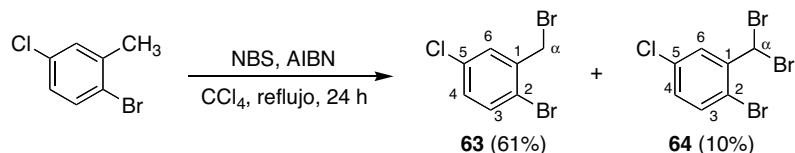
6.7.- SÍNTESIS DE DERIVADOS FUSIONADOS DE SISTEMAS DE BICICLO[n.3.1]ALCANO

6.7.1. Síntesis de haluros bencílicos como materiales de partida



Procedimiento general

Sobre una solución del correspondiente derivado de tolueno en tetracloruro de carbono (80 ml) se añaden NBS y una cantidad catalítica de AIBN. Se deja a reflujo durante un tiempo determinado (8-24 horas). Transcurrido este tiempo se deja enfriar y se filtra. La disolución se evapora y el residuo se cristaliza en etanol, proporcionando los haluros bencílicos deseados.

Halogenación de 2-bromo-5-clorotolueno.*Datos de la reacción:*

2-Bromo-5-clorotolueno: 5,0 g; 24,3 mmol.

NBS: 3,46 g; 19,4 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 4,2 g (61 %, 87 % sobre compuesto de partida recuperado) de **63**, como sólido blanco y 0,88 g (10 %, 13 % sobre compuesto de partida recuperado) del compuesto dibromado **64**.

*Datos del compuesto 63:*¹⁵⁹

Pf: 56-57° C

IR (KBr) ν : 1462; 1199; 1035; 884; 819 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,49 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H-3); 7,45 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H-6); 7,14 (dd, 1H, $J = 8,5$ y 2,5 Hz, H-4); 4,53 (s, 2H, H- α) ppm.

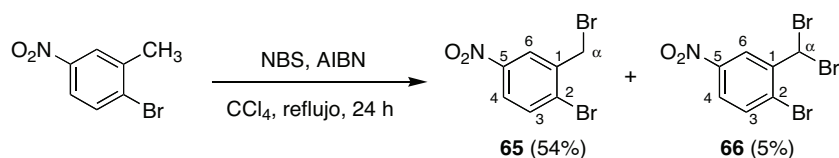
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 138,4 (C-1); 134,1 (C-3); 133,5 (C-5); 130,9 (C-4); 129,9 (C-6); 122,1 (C-2); 32,2 (C- α) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClBr}_2$, $M = 284$:	C-29,52	H-1,75
-Encontrado:	C-29,66	H-1,92

Datos del compuesto 64:

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8,02 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, H-6); 7,45 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H-3); 7,15 (dd, 1H, $J = 8,5$ y 2,3 Hz, H-4); 7,01 (s, 1H, H- α) ppm.

Halogenación de 2-bromo-5-nitrotolueno.*Datos de la reacción:*

2-Bromo-5-nitrotolueno: 5,0 g, 23,0 mmol.

NBS: 12,28 g; 69,0 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 3,68 g (54 %, 90 % sobre compuesto de partida recuperado) de **65** como un sólido blanco y 0,46 g (5 %, 10 % sobre compuesto de partida recuperado) del compuesto dibromado **66**.

Datos del compuesto 65:

Pf: 89-91° C¹⁶⁰ (Lit. 91-92°C)

IR (NaCl) v: 1504 y 1346 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 8,36 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz, H-6); 8,05 (dd, 1H, *J* = 8,7 y 2,6 Hz, H-4); 7,80 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, H-3); 4,66 (s, 2H, H-α) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 147,2 (C-5); 138,8 (C-1); 134,4 (C-3); 131,6 (C-2); 125,7 (C-6); 124,4 (C-4); 31,5 (C-α) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C₇H₅NO₂Br₂, M = 295: C-28,51 H-1,71 N-4,75

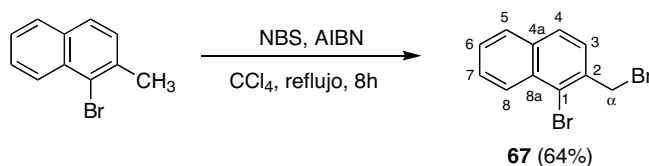
-Encontrado: C-28,43 H-1,78 N-5,17

¹⁵⁹ Le Bourdonnec, B.; Leister, L. K.; Ajello, C. A.; Cassel, J. A.; Seida, P. R.; O'Hare, H.; Gu, M.; Chu, G.-H.; Tuthill, P. A.; DeHaven, R. N.; Dolle, R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 336.

Datos del compuesto 66:

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8,91 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz, H-6); 8,06 (dd, 1H, $J = 8,7$ y $2,6$ Hz, H-4); 7,76 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, H-3); 7,06 (s, 1H, H- α) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 147,8 (C-2); 142,2 (C-4); 133,9 (C-3); 126,6 (C-1); 126,2 (C-5); 125,2 (C-6); 37,3 (C- α) ppm.

Halogenación de 1-bromo-2-metilnaftaleno.

Datos de la reacción:

1-Bromo-2-metilnaftaleno: 5,0 g; 22,6 mmol.

NBS: 4,83 g; 27,0 mmol.

Tiempo de reacción: 8 horas.

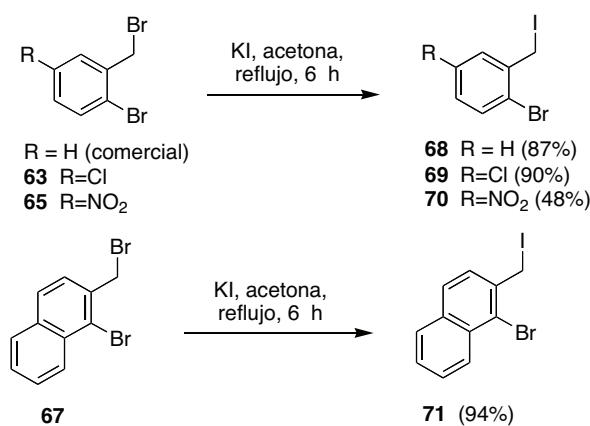
Rendimiento: 4,3 g (64 %, 100 % sobre compuesto de partida recuperado) de **67**, como sólido blanco.

Pf (etanol): 103-106 °C. Lit. 103-105 °C.¹⁶¹

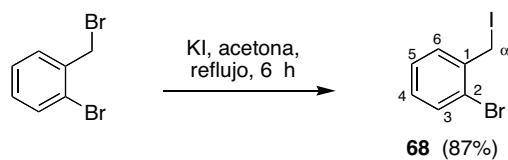
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 8,36 (dd, 1H, *J* = 8,4 y 0,7 Hz, H-8); 7,85-7,81 (m, 2H, H-3, 5); 7,68-7,53 (m, 3H, H-4, 6, 7); 4,89 (s, 2H, H-α) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 134,8 (C-2); 134,0 (C-4a); 132,4 (C-8a); 128,2 (C-5); 128,1 (C-7); 127,8 (C-4); 127,6 (C-8); 127,5 (C-3); 127,1 (C-6), 124,9 (C-1); 34,7 (C-α) ppm.

¹⁶¹ Hunt, D. A. *Org. Prep. Proc. Int.* **1989**, 21, 360.

Síntesis de derivados iodados en posición bencílica.

Sobre el bromuro de 2-bromobencilo se añade ioduro de potasio. Se conecta el matraz a un sistema de destilación que contiene acetona, previamente agitada durante 14 h en presencia de sulfato de calcio anhidro (“drierita”), y se destila directamente sobre la mezcla de reacción (40 ml). A continuación se calienta a reflujo durante 6 horas, en atmósfera inerte. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10% y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente, proporcionando los correspondiente yoduros bencílicos.

Ioduro de 2-bromobencilo (68).*Datos de la reacción:*

Bromuro de 2-bromobencilo: 1,0 g; 4,0 mmol.

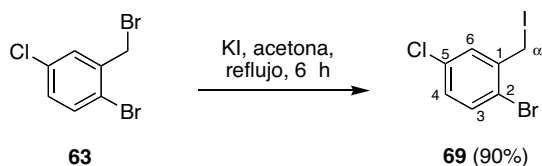
KI: 1,97 g; 11,86 mmol.

Tiempo de reacción: 6 horas.

Rendimiento: 1,0 g (87 %) de **68**, como sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,55 (dd, 1H, $J = 7,9$ y $1,1$ Hz, H-3); 7,45 (dd, 1H, $J = 7,6$ y $1,7$ Hz, H-6); 7,28 (td, 1H, $J = 7,4$ y $1,1$ Hz, H-5); 7,14 (td, 1H, $J = 7,7$ y $1,7$ Hz, H-4); 4,56 (s, 2H, H- α) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 138,8 (C-1); 133,9 (C-3); 131,1 (C-6); 130,1 (C-4); 128,5 (C-5); 124,6 (C-2); 6,8 (C- α) ppm.

Ioduro de 2-bromo-5-clorobencilo (69).*Datos de la reacción:*

Bromuro de 2-bromo-5-clorobencilo (**63**): 2,9 g; 10,4 mmol.

KI: 5,13 g; 30,9 mmol.

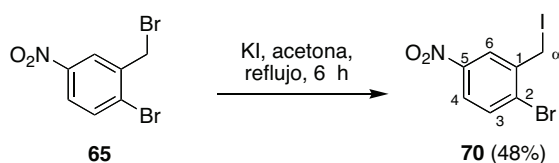
Tiempo de reacción: 6 horas.

Rendimiento: 3,1 g (90 %) de **69** como sólido amarillo.

IR (KBr) ν : 1461; 1388; 1158; 1029 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,45 (dd, 1H, $J = 7,1$ y $1,5$ Hz, H-3); 7,42 (t, 1H, $J = 1,9$ Hz, H-6); 7,10 (td, 1H, $J = 7,1$ y $1,9$ Hz, H-5); 4,46 (d, 2H, $J = 1,5$ Hz, H- α) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 139,9 (C-1); 134,4 (C-3); 133,5 (C-5); 130,2 (C-6); 129,4 (C-4); 121,7 (C-2); 4,1 (C- α) ppm.

Ioduro de 2-bromo-5-nitrobencilo (70).*Datos de la reacción:*

Bromuro de 2-bromo-5-nitrobencilo (**65**): 0,83 g; 2,81 mmol.

KI: 1,38 g; 8,31 mmol.

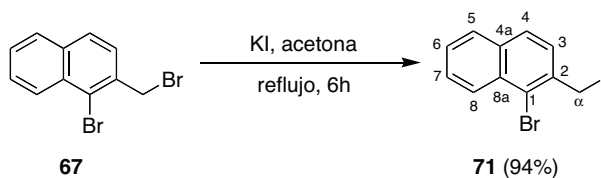
Tiempo de reacción: 6 horas.

Rendimiento: 0,46 g (48 %) de **70**, como sólido amarillo.

IR (KBr) ν : 3094; 1699; 1506 y 1345 (NO_2); 1162; 1031 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8,30 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H-6); 7,97 (dd, 1H, $J = 8,7$ y $2,5$ Hz, H-4); 7,74 (td, 1H, $J = 8,7$ Hz, H-3); 4,58 (s, 2H, H- α) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 147,1 (C-5); 140,3 (C-1); 134,4 (C-3); 131,1 (C-2); 124,8 (C-6); 123,7 (C-4); 3,0 (C- α) ppm.

1-Bromo-2-iodometilnaftaleno (71).*Datos de la reacción:*

1-Bromo-2-bromometilnaftaleno (**67**): 2,5 g; 8,3 mmol.

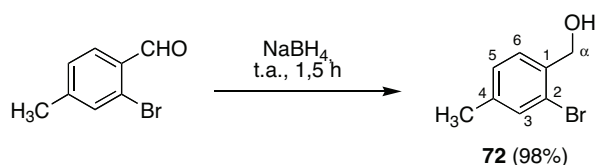
KI: 4,10 g; 24,69 mmol.

Tiempo de reacción: 6 horas.

Rendimiento: 2,7 g (94 %) de **71**, como sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8,33 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-8); 7,83-7,76 (m, 2H, H-3, 5); 7,66-7,49 (m, 3H, H-4, 6, 7); 4,82 (s, 2H, H- α) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 136,2 (C-2); 133,7 (C-4a); 132,6 (C-8a); 128,3 (C-5); 128,1 (C-7); 127,8 (C-4); 127,4 (C-8); 127,2 (C-3); 126,9 (C-6), 124,1 (C-1); 7,7 (C- α) ppm.

2-Bromo-4-metilfenilmetanol (72).

Sobre una disolución de 2-bromo-4-metilbenzaldehído (0,10 g; 0,50 mmol) en 15 mL de metanol se añade NaBH_4 (0,03 g; 0,75 mmol) poco a poco durante 5 minutos. Se deja reaccionar durante 30 minutos y a continuación se adiciona gota a gota una solución de HCl 2N hasta que la efervescencia termina. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos y se extrae con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente, proporcionando 0,10 g (98 %) el compuesto **72**, en forma de un sólido blanco.

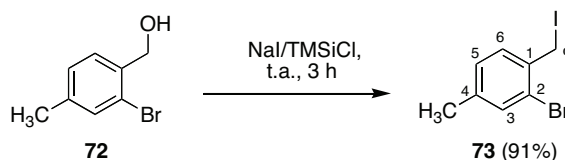
IR (KBr) ν : 3353 (OH); 3952; 1606; 1335 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,39 (d, 1H, $J = 0,7$ Hz, H-3); 7,34 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-6); 7,15 (dd, 1H, $J = 7,7$ y 0,8 Hz, H-5); 4,70 (s, 2H, H- α); 2,43 (sa, 1H, OH); 2,34 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 139,2 (C-4); 136,5 (C-1); 132,9 (C-3); 128,7 (C-6); 128,3 (C-5); 122,3 (C-2); 64,7 (C- α); 20,6 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_8\text{H}_9\text{OBr}$, $M = 201$:	C-47,79	H-4,51
-Encontrado:	C-47,76	H-4,46

Ioduro de 2-bromo-4-metilbencilo (73).

A una solución del alcohol 2-bromo-4-metilbencílico (0,92 g; 4,6 mmol) y NaI (2,70 g; 18,0 mmol) en acetonitrilo (40 ml), bajo atmósfera inerte, se añade gota a gota clorotrimetilsilano (2,3 ml; 18,0 mmol). Se deja reaccionar durante 3 horas, se adiciona agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa al 10% de tiosulfato sódico y sucesivamente con una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente proporcionando 1,30 g (91%) del compuesto **73** como sólido amarillo.

Pf: 62-63° C

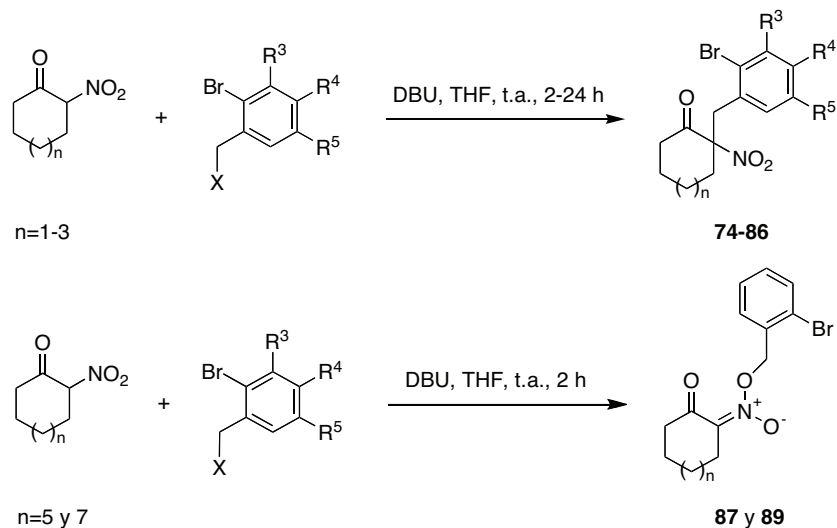
IR (KBr) ν : 2950; 1603; 1489; 1157 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,38 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz, H-3); 7,34 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-6); 7,09 (dd, 1H, $J = 7,8$ y $0,9$ Hz, H-5); 4,55 (s, 2H, H- α); 2,32 (s, 3H, CH_3) ppm.

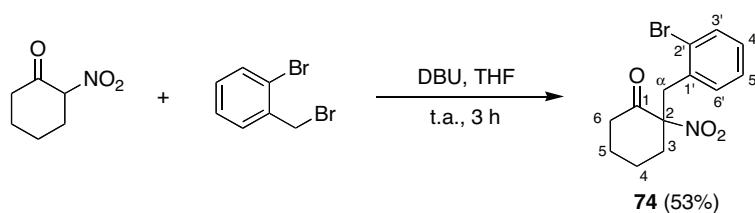
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 139,9 (C-4); 135,1 (C-1); 135,8 (C-3); 130,2 (C-6); 128,7 (C-5); 123,7 (C-2); 20,8 (CH_3); 6,1 (C- α) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrI}$, $M = 311$:	C-30,90	H-2,59
-Encontrado:	C-31,24	H-2,39

6.7.2. Síntesis de derivados alquilados de α -nitrocicloalcanonas

Sobre una solución de 2-nitrocicloalcanona (**5**) (0,64-3,50 mmoles) en tetrahidrofurano (5-10 ml) anhidro se añaden 0,13-0,65 ml (0,83-4,15 mmol) de DBU. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos en atmósfera de argón. Se adiciona entonces el haluro de bencilo correspondiente (0,83-4,55 mmol) disuelto en tetrahidrofurano anhidro y la agitación continúa a temperatura ambiente durante 2-24 horas. Transcurrido este tiempo se neutraliza con una solución de clorhídrico 2N, se evapora el solvente y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo obtenido se puede utilizar normalmente sin purificación, pero se obtuvieron muestras analíticas por cromatografía en columna de gel de sílice, dando lugar a los compuestos **74-87** y **89**.

2-(2-Bromobencil)-2-nitrociclohexanona (74).*Datos de la reacción:*

2-Nitrociclohexanona: 0,50 g; 3,50 mmol.

DBU: 0,65 ml (4,15 mmol) en 8 ml de THF.

Bromuro de 2-bromobencilo: 1,14 g; 4,55 mmol.

Tiempo de reacción: 3 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,58 g (53 %) de **74**, como un aceite amarillo.

IR (NaCl) ν : 1733 (CO), 1542 y 1386 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7,57 (dd, 1H, $J = 7,9$ y 1,2 Hz, H-3'); 7,29-7,15 (m, 2H, H-4', H-5'); 7,03 (dd, 1H, $J = 7,5$ y 1,7 Hz, H-6'); 3,71 (d, 1H, sistema AB, $J = 14,9$ Hz, H- α); 3,56 (d, 1H, sistema AB, $J = 14,9$ Hz, H- α); 2,70-2,42 (m, 2H, H-6); 2,23-1,32 (m, 6H, H-3, 4, 5) ppm.

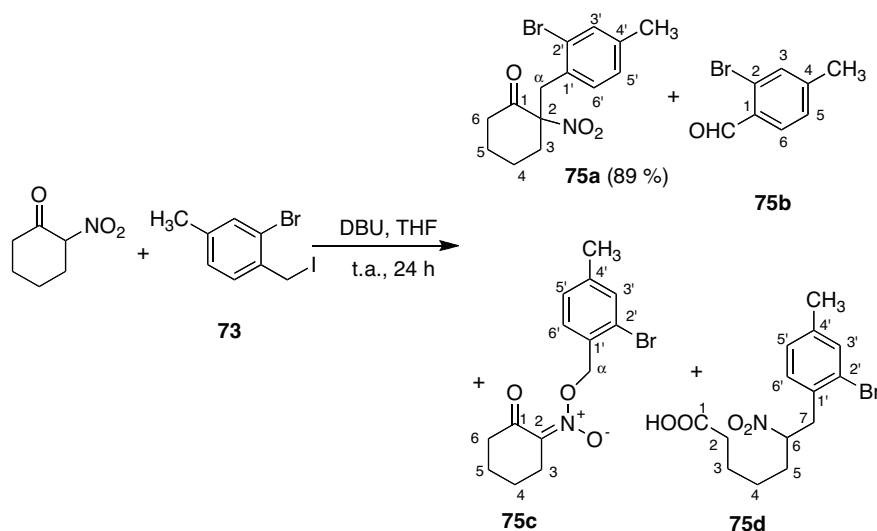
¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 199,6 (C-1); 133,6 (C-1'); 133,1 (C-3'); 131,5 (C-6'); 129,2 (C-4'); 127,6 (C-5'); 125,9 (C-2'); 96,9 (C-2); 39,5 (C- α); 39,5 (C-6); 34,8 (C-3); 26,6 (C-5); 21,0 (C-4) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C₁₃H₁₄NO₃Br, M = 312: C-50,00 H-4,48 N-4,48

-Encontrado: C-49,62 H-4,13 N-4,39

Alquilación de 2-nitrociclohexanona con ioduro de 2-bromo-4-metilbencilo.



Datos de la reacción:

2-Nitrociclohexanona: 0,14 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml (1,3 mmol) en 7 ml de THF.

Ioduro de 2-bromo- 4-metilbencilo (**73**): 0,59 g; 1,9 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,28 g (89 %) de 2-(2-bromo-4-metilbencil)-2-nitrociclohexanona (**75a**), como un aceite amarillo.

Datos del compuesto **75a**:

IR (NaCl) ν : 2943; 1732 (CO); 1543 y 1435 (NO_2); 1041; 825 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,43 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz, H-3'); 7,06 (dd, 1H, $J = 7,8$ y $1,0$ Hz, H-5'); 6,90 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-6'); 3,66 (d, 1H, sistema AB, $J = 14,9$ Hz, H- α); 3,52 (d, 1H, sistema AB, $J = 14,9$ Hz, H- α); 2,72-2,49 (m, 3H, H-3, 6); 2,33 (s, 3H, CH_3); 2,10-1,55 (m, 5H, H-3, 4, 5) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 199,7 (C-1); 139,5 (C-4'); 133,5 (C-3'); 131,1 (C-6'); 130,3 (C-1'); 128,4 (C-5'); 125,6 (C-2'); 97,0 (C-2); 39,5 (C- α); 39,2 (C-6); 34,8 (C-3); 26,6 (C-5); 21,0 (C-4); 20,6 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{Br}$, $M = 326$: C-51,53 H-4,91 N-4,29

-Encontrado: C-51,67 H-5,27 N-3,91

Datos del compuesto 75b:

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 10,34 (s, 1H, CHO); 7,84 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-6); 7,50 (s, 1H, H-3); 7,26 (dd, 1H, $J = 7,9$ y $0,7$ Hz, H-5); 2,43 (s, 3H, CH_3) ppm.

Datos del compuesto 75c:

IR (NaCl) ν : 2941; 1705 (CO); 1550; 1014 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,44 (s, 1H, H-3'); 7,39-7,32 (m, 1H, H-5'); 7,14 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-6'); 5,40 (s, 2H, H- α); 2,82 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz, H-3); 2,62 (t, 1H, $J = 5,9$ Hz, H-6); 2,36 (s, 3H, CH_3); 2,00-1,50 (m, 4H, H-4, 5) ppm.

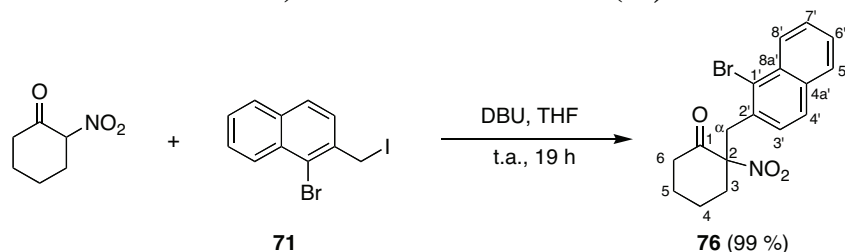
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 196,2 (C-1); 154,4 (C-2); 139,9 (C-4'); 133,1 (C-3'); 132,7 (C-1'); 130,0 (C-6'); 128,0 (C-5'); 123,3 (C-2'); 77,3 (C- α); 41,0 (C-6); 26,0 (C-3); 22,4 (C-5); 21,6 (C-4); 20,7 (CH_3) ppm.

Datos del compuesto 75d:

IR (NaCl) ν : 2932; 1708 (CO); 1550; 1370; 1041 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,42 (s, 1H, H-3'); 7,09-7,01 (m, 2H, H-5', 6'); 4,91-4,80 (m, 1H, H-6); 3,34-3,17 (m, 2H, H-7); 2,49-2,32 (m, 5H, H-2, CH_3); 2,18-2,02 (m, 1H, H-5); 1,92-1,66 (m, 3H, H-3, 5); 1,54-1,38 (m, 2H, H-4) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 179,7 (C-1); 139,9 (C-4'); 133,9 (C-3'); 132,1 (C-1'); 131,3 (C-6'); 129,1 (C-5'); 124,5 (C-2'); 88,5 (C-6); 40,1 (C-2); 33,9 (C-5); 33,7 (C-7); 25,6 (C-4); 24,3 (C-3); 21,1 (CH_3) ppm.

2-(1-Bromonaft-2-ilmetil)-2-nitrociclohexanona (76).*Datos de la reacción:*

2-Nitrociclohexanona: 0,14 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml (1,3 mmol) en 7 ml de THF.

Ioduro de 1-bromo-2-naftilmetilo (**71**): 0,65 g; 1,9 mmol.

Tiempo de reacción: 19 horas.

Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,34 g (99 %) de **76**, como sólido amarillo.

Pf: 99-100 °C

IR (KBr) ν : 2947; 1731 (CO); 1542 y 1355 (NO₂) cm⁻¹.

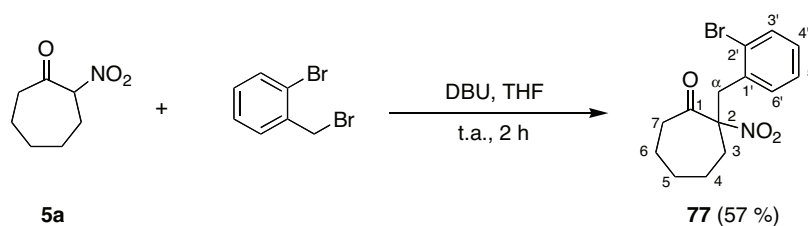
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8,35 (dd, 1H, J = 8,4 y 0,6 Hz, H-8'); 7,84 (dd, 1H, J = 7,8 y 1,3 Hz, H-5'); 7,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-4'); 7,68-7,52 (m, 2H, H-6', 7'); 7,13 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H-3'); 4,03 (d, 1H, sistema AB, J = 14,8 Hz, H- α); 3,82 (d, 1H, sistema AB, J = 14,8 Hz, H- α); 2,75-2,52 (m, 3H, H-3, 6); 2,17-1,91 (m, 2H, H-3, 5); 1,83-1,45 (m, 3H, H-4, 5) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 199,6 (C-1); 133,7 (C-8a'); 132,3 (C-4a'); 131,8 (C-2'); 128,0; 127,9; 127,8; 127,8; 127,6; 126,7 (C-3'-8'); 126,2 (C-1'); 96,9 (C-2); 40,8 (C- α); 39,4 (C-6); 34,9 (C-3); 26,6 (C-5); 21,0 (C-4) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C₁₇H₁₆NO₃Br, M = 362: C-56,35 H-4,42 N-3,87

-Encontrado: C-56,00 H-4,13 N-3,70

2-(2-Bromobencil)-2-nitrocicloheptanona (77).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**5a**): 0,1 g; 0,64 mmol.

DBU: 0,13 ml (0,83 mmol) en 5 ml de THF.

Bromuro de 2-bromobencilo: 0,21 g; 0,83 mmol.

Tiempo de reacción: 2 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,13 g (57 %) de **77**, como un aceite amarillo.

IR (NaCl) ν : 1731 (CO), 1548 y 1331 (NO_2) cm^{-1} .

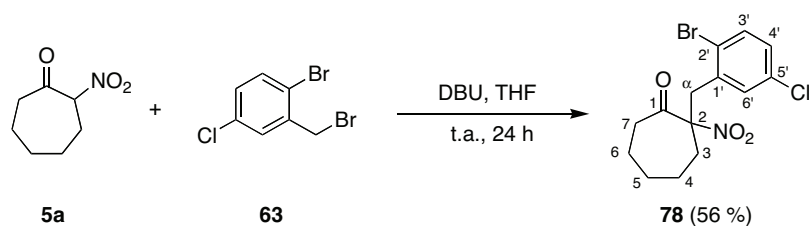
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,50 (dd, 1H, $J = 7,5$ y 1,4 Hz, H-3'); 7,20-7,03 (m, 2H, H-4', H-5'); 6,94 (dd, 1H, $J = 7,5$ y 1,9 Hz, H-6'); 3,64 (s, 2H, H- α); 2,60-2,51 (m, 2H, H-7); 2,11-2,02 (m, 2H, H-3); 1,70-1,40 (m, 6H, H-4, 5, 6) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 201,6 (C-1); 133,5 (C-1'); 133,1 (C-3'); 131,3 (C-6'); 129,3 (C-4'); 127,8 (C-5'); 126,2 (C-2'); 100,2 (C-2); 40,5 (C-7); 39,5 (C- α); 31,2 (C-3); 29,4 (C-5); 26,1 (C-6); 24,3 (C-4) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{Br}$, $M = 326$: C-51,53 H-4,90 N-4,29

-Encontrado: C-51,55 H-5,09 N-4,25

2-(2-Bromo-5-clorobencil)-2-nitrocicloheptanona (78).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml (1,3 mmol) en 5 ml de THF.

Bromuro de 2-bromo-5-clorobencilo (**63**): 0,35 g; 1,24 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,19 g (56 %) de **78**, como un sólido amarillo.

IR (KBr) ν : 2976; 1728 (CO), 1543 (NO_2); 1463; 1348 (NO_2) cm^{-1} .

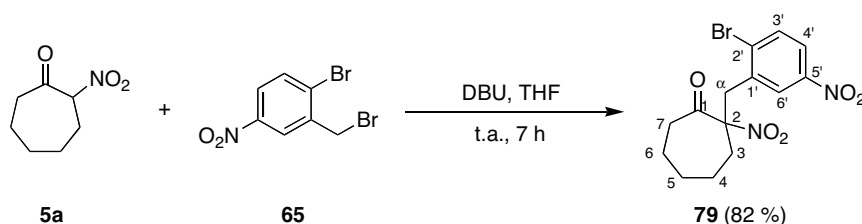
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,53 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H-3'); 7,15 (dd, 1H, $J = 8,5$ y 2,4 Hz, H-4'); 7,05 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H-6'); 3,69 (sa, 2H, H- α); 2,77-2,58 (m, 2H, H-7); 2,29-2,02 (m, 2H, H-3); 1,86-1,49 (m, 6H, H-4, 5, 6) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 201,8 (C-1); 135,9 (C-1'); 134,6 (C-3'); 134,3 (C-5'); 131,7 (C-6'); 130,0 (C-4'); 124,5 (C-2'); 100,2 (C-2); 41,0 (C-7); 39,9 (C- α); 31,9 (C-3); 29,8 (C-5); 26,5 (C-6); 24,8 (C-4) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{ClBr}$, $M = 360,5$: C-46,63 H-4,19 N-3,88

-Encontrado: C-46,66 H-4,25 N-3,74

2-(2-Bromo-5-nitrobenzil)-2-nitrocicloheptanona (79).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml (1,3 mmol) en 5 ml de THF.

Bromuro de 2-bromo-5-nitrobenzilo (**65**): 0,36 g; 1,24 mmol.

Tiempo de reacción: 7 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,29 g (82 %) de **79**, como un aceite amarillo.

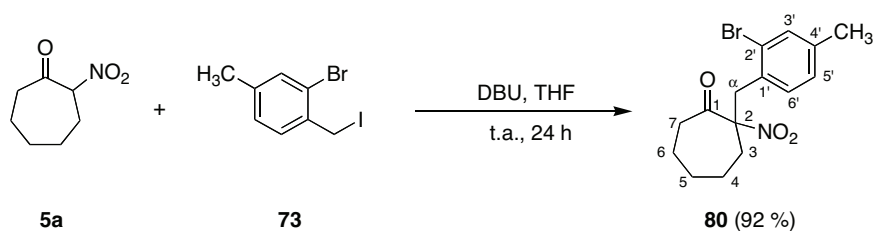
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8,03 (dd, 1H, $J = 8,7$ y $2,7$ Hz, H-4'); 7,97 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz, H-6'); 7,81 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, H-3'); 3,84 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz, H- α); 3,76 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz, H- α); 2,77-2,58 (m, 2H, H-7); 2,27-2,04 (m, 2H, H-3); 1,91-1,53 (m, 6H, H-4, 5, 6) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 201,3 (C-1); 147,1 (C-5'); 135,9 (C-1'); 134,1 (C-3'); 133,4 (C-2'); 126,1 (C-6'); 123,8 (C-4'); 99,0 (C-2); 40,6 (C-7); 39,7 (C- α); 32,0 (C-3); 29,1 (C-5); 25,7 (C-6); 24,2 (C-4) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{Br}$, $M = 371$: C-45,28 H-4,04 N-7,54

-Encontrado: C-45,16 H-4,10 N-7,49

2-(2-Bromo-4-metilbencil)-2-nitrocicloheptanona (80)*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml (1,3 mmol) en 5 ml de THF.

Ioduro de 2-bromo-4-metilbencilo (**73**): 0,38 g; 1,24 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,30 g (92 %) de **80**, como un aceite amarillo.

IR (NaCl) ν : 2952; 1731 (CO), 1543 y 1350 (NO₂); 862; 830; 674 cm⁻¹.

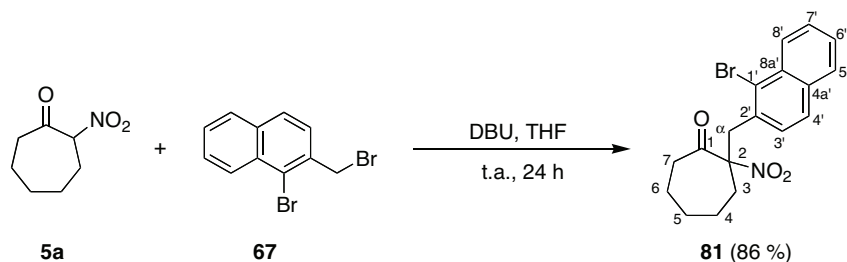
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7,44 (d, 1H, J = 0,8 Hz, H-3'); 7,05 (dd, 1H, J = 7,8 y 1,0 Hz, H-5'); 6,92 (d, 1H, J = 7,9 Hz, H-6'); 3,67 (sa, 2H, H- α); 2,75-2,56 (m, 2H, H-7); 2,33 (s, 3H, CH₃); 2,28-2,05 (m, 2H, H-3); 1,84-1,49 (m, 6H, H-4, 5, 6) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 201,7 (C-1); 139,5 (C-4'); 133,4 (C-3'); 130,8 (C-6'); 130,1 (C-1'); 128,6 (C-5'); 125,8 (C-2'); 100,2 (C-2); 40,5 (C-7); 39,1 (C- α); 31,1 (C-3); 29,3 (C-5); 26,1 (C-6); 24,2 (C-4); 20,5 (CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C₁₅H₁₈NO₃Br, M = 340: C-52,94 H-5,29 N-4,11

-Encontrado: C-53,02 H-5,22 N-4,22

2-(1-Bromonaft-2-ilmetil)-2-nitrocicloheptanona (81).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml (1,3 mmol) en 5 ml de THF.

Bromuro de 1-bromo-2-naftilmetilo (**67**): 0,57 g; 1,9 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,31 g (86 %) de **81**, como un aceite amarillo.

IR (NaCl) v: 2950; 1723 (CO), 1545 y 1329 (NO₂) cm⁻¹.

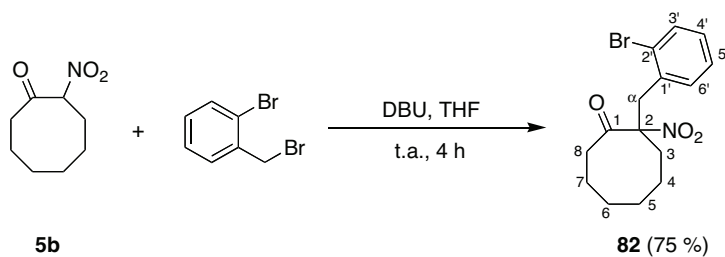
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 8,31 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H-8'); 7,88-7,42 (m, 4H, H-4', 5', 6', 7'); 7,07 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H-3'); 4,03 (d, 1H, *J* = 14,7 Hz, H-α); 3,94 (d, 1H, *J* = 14,7 Hz, H-α); 2,71-2,56 (m, 2H, H-7); 2,18-2,03 (m, 2H, H-3); 1,74-1,10 (m, 6H, H-4, 5, 6) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 201,5 (C-1); 139,5 (C-4a'); 132,1 (C-8a'); 131,5 (C-2'); 127,8; 127,6; 127,5; 127,3; 126,6 (C-4'-8'); 126,3 (C-1'); 100,0 (C-2); 40,7 (C-7); 40,4 (C-α); 31,1 (C-3); 29,2 (C-5); 26,1 (C-6); 24,1 (C-4) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C₁₈H₁₈NO₃Br, M = 376: C-57,44 H-4,78 N-3,72

-Encontrado: C-57,36 H-4,40 N-3,68

2-(2-Bromobencil)-2-nitrociclooctanona (82).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**5b**): 0,11 g; 0,64 mmol.

DBU: 0,13 ml (0,83 mmol) en 5 ml de THF.

Bromuro de 2-bromobencilo: 0,21 g; 0,83 mmol.

Tiempo de reacción: 4 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,16 g (75 %) de **82**, como un aceite amarillo.

IR (NaCl) ν : 2972; 1724 (CO), 1543 y 1346 (NO_2) cm^{-1} .

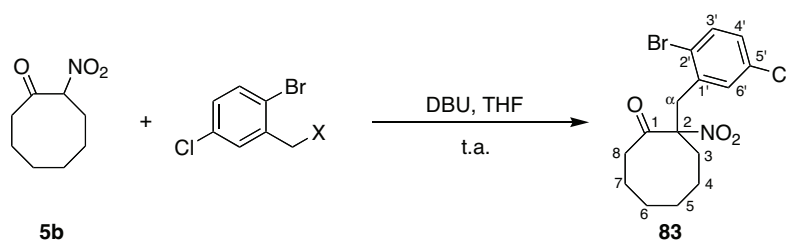
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,59 (dd, 1H, $J = 7,8$ y $1,3$ Hz, H-3'); 7,28-7,11 (m, 2H, H-4', H-5'); 7,03 (dd, 1H, $J = 7,5$ y $1,8$ Hz, H-6'); 3,82 (d, 1H, sistema AB, $J = 14,9$ Hz, H- α); 3,63 (d, 1H, sistema AB, $J = 14,9$ Hz, H- α); 2,78-2,64 (m, 1H, H-8); 2,62-2,49 (m, 1H, H-8); 2,47-2,33 (ddd, 1H, $J = 15,4$ y $8,5$ y $2,8$ Hz, H-3); 2,27-2,13 (ddd, 1H, $J = 15,2$ y $8,3$ y $3,2$ Hz, H-3); 2,07-1,13 (m, 8H, H-4-7) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 205,0 (C-1); 134,2 (C-1'); 133,6 (C-3'); 131,5 (C-6'); 129,7 (C-4'); 128,2 (C-5'); 126,5 (C-2'); 100,5 (C-2); 39,7 (C- α); 38,9 (C-8); 31,7 (C-3); 27,3 (C-7); 26,7 (C-6); 25,6 (C-5); 22,7 (C-4) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{Br}$, $M = 340$: C-52,94 H-5,29 N-4,11

-Encontrado: C-53,26 H-5,28 N-4,15

2-(2-Bromo-5-clorobencil)-2-nitrociclooctanona (83).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**5b**): 0,17 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml (1,3 mmol) en 5 ml de THF.

Bromuro de 2-bromo-5-clorobencilo (**63**): 0,35 g; 1,24 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,29 g (73%) de **83** como un sólido amarillo.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5b**): 0,17 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml (1,3 mmol) en 5 ml de THF.

Ioduro de 2-bromo-5-clorobencilo (**69**): 0,41 g; 1,24 mmol.

Tiempo de reacción: 19 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,26 g (82%) de **83** como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 96-98 °C

IR (KBr) ν : 2934; 1725 (CO); 1543 y 1345 (NO₂); 1102; 1028 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7,51 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H-3'); 7,14 (dd, 1H, J = 8,5 y 2,5 Hz, H-4'); 7,05 (d, 1H, J = 2,5 Hz, H-6'); 3,74 (d, 1H, sistema

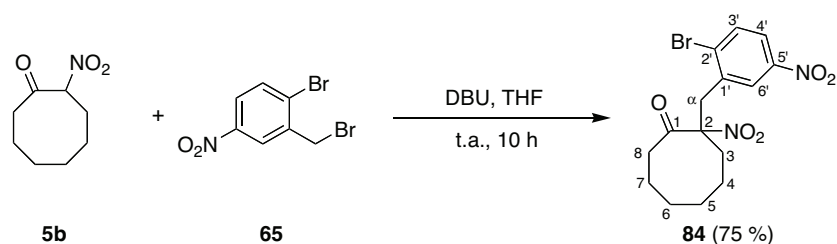
AB, $J = 14,9$ Hz, H- α); 3,62 (d, 1H, sistema AB, $J = 14,9$ Hz, H- α); 2,77-2,66 (m, 1H, H-8); 2,60-2,39 (m, 2H, H-8, 3); 2,24-2,13 (m, 1H, H-3); 1,99-1,15 (m, 8H, H-4-7) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 204,8 (C-1); 136,0 (C-1'); 134,6 (C-3'); 134,1 (C-4'); 131,5 (C-6'); 129,8 (C-5'); 124,4 (C-2'); 100,0 (C-2); 39,4 (C- α); 38,8 (C-8); 31,8 (C-3); 27,4 (C-7); 26,6 (C-6); 25,5 (C-5); 22,7 (C-4) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{ClBr}$, $M = 374,5$: C-48,06 H-4,53 N-3,74

-Encontrado: C-48,43 H-4,74 N-3,77

2-(2-Bromo-5-nitrobenzil)-2-nitrociclooctanona (84).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**5b**): 0,17 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml (1,3 mmol) en 5 ml de THF.

Bromuro de 2-bromo-5-nitrobenzilo (**65**): 0,36 g; 1,24 mmol.

Tiempo de reacción: 10 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,27 g (75 %) de **84**, como un aceite amarillo.

IR (NaCl) ν : 2934; 1722 (CO), 1544; 1527 y 1345 (NO_2); 1031; 740 cm^{-1} .

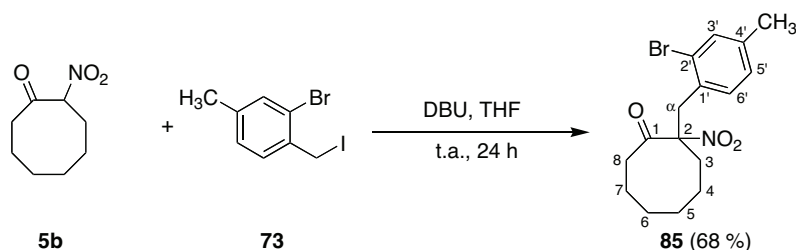
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,00-7,97 (d, 2H, H-4', 6'); 7,77 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz, H-3'); 3,81 (d, 1H, sistema AB, $J = 15,0$ Hz, H- α); 3,73 (d, 1H, sistema AB, $J = 15,0$ Hz, H- α); 2,76-2,47 (m, 3H, H-3, 8); 2,24-2,15 (m, 1H, H-3); 1,98-1,15 (m, 8H, H-4, 5, 6, 7) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 204,4 (C-1); 147,5 (C-5'); 136,5 (C-1'); 134,6 (C-3'); 133,7 (C-2'); 126,5 (C-6'); 124,1 (C-4'); 99,2 (C-2); 39,2 (C- α); 38,9 (C-8); 32,2 (C-3); 27,1 (C-7); 26,3 (C-6); 24,9 (C-5); 22,1 (C-4) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{Br}$, $M = 385$: C-46,75 H-4,41 N-7,27

-Encontrado: C-46,52 H-4,09 N-7,25

2-(2-Bromo-4-metilbencil)-2-nitrociclooctanona (85).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**5b**): 0,17 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml (1,3 mmol) en 5 ml de THF.

Ioduro de 2-bromo-4-metilbencilo (**73**): 0,38 g; 1,24 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,23 g (68%) de **85** como un aceite amarillo.

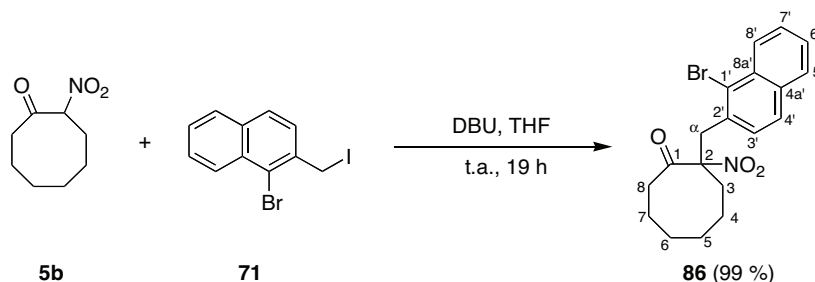
IR (NaCl) ν : 2947; 1726 (CO), 1543 y 1345 (NO₂); 1041 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7,38 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz, H-3'); 7,01 (dd, 1H, $J = 7,9$ y 1,1 Hz, H-5'); 6,88 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-6'); 3,74 (d, 1H, sistema AB, $J = 14,9$ Hz, H- α); 3,55 (d, 1H, sistema AB, $J = 14,9$ Hz, H- α); 2,73-2,47 (m, 2H, H-8); 2,42-2,12 (m, 5H, H-8, CH₃); 1,94-1,16 (m, 8H, H-4-7) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 204,4 (C-1); 139,3 (C-4'); 133,4 (C-3'); 130,5 (C-6'); 130,3 (C-1'); 128,4 (C-5'); 125,6 (C-2'); 99,9 (C-2); 38,6 (C- α); 38,2 (C-8); 30,9 (C-3); 26,7 (C-7); 26,1 (C-6); 25,0 (C-5); 22,1 (C-4); 20,4 (CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₆ H ₂₀ NO ₃ Br, M = 354:	C-54,23	H-5,65	N-3,95
-Encontrado:	C-53,99	H-5,50	N-3,90

2-(1-Bromonaft-2-ilmetil)-2-nitrociclooctanona (86)*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**5b**): 0,17 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml (1,3 mmol) en 5 ml de THF.

Ioduro de 1-bromo-2-naftilmetilo (**71**): 0,65 g; 1,9 mmol.

Tiempo de reacción: 19 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,37 g (99 %) de **86** como un sólido amarillo.

Pf: 103-105 °C

IR (KBr) ν : 2934; 1724 (CO), 1542 y 1330 (NO₂) cm⁻¹.

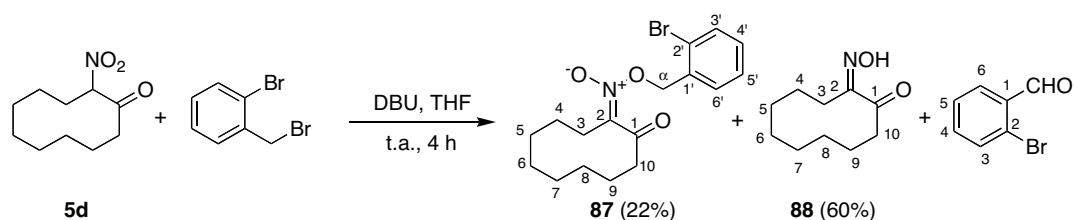
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8,35 (d, 1H, J = 8,2 Hz, H-8'); 7,83 (d, 1H, J = 7,7 Hz, H-5'); 7,75 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H-4'); 7,67-7,51 (m, 2H, H-6', 7'); 7,12 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H-3'); 4,17 (d, 1H, sistema AB, J = 14,7 Hz, H- α); 3,87 (d, 1H, sistema AB, J = 14,7 Hz, H- α); 2,79-2,55 (m, 2H, H-8); 2,48-2,20 (m, 2H, H-3); 2,02-1,22 (m, 8H, H-4-7) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 204,6 (C-1); 133,7 (C-4a'); 132,4 (C-8a'); 132,0 (C-2'); 128,0 (C-4', 5', 8'); 127,7 (C-7'); 127,4 (C-3'); 126,7 (C-6');

126,5 (C-1'); 100,1 (C-2); 40,7 (C- α); 38,4 (C-8); 31,4 (C-3); 26,8 (C-7);
26,3 (C-6); 25,2 (C-5); 22,3 (C-4) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $C_{19}H_{20}NO_3Br$, M = 390:	C-58,40	H-5,10	N-3,50
-Encontrado:	C-58,32	H-5,08	N-3,43

Alquilación de 2-nitrodecanona (5d).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**5d**): 0,13 g; 0,64 mmol.

DBU: 0,13 ml (0,83 mmol) en 5 ml de THF.

Bromuro de 2-bromobencilo: 0,21 g; 0,83 mmol.

Tiempo de reacción: 4 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,05 g (22 %) de **87**, como un aceite amarillo; 0,07 g (60 %) de **88**, como aceite amarillo; 0,07 g (60 %) de 2-bromobenzaldehído.

Datos del compuesto 87:

IR (NaCl) ν : 2978; 1687 (CO); 1471; 1025 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,60 (dd, 1H, $J = 7,8$ y 1,0 Hz, H-3'); 7,43 (dd, 1H, $J = 7,6$ y 1,7 Hz, H-6'); 7,34 (td, 1H, $J = 7,3$ y 1,2 Hz, H-5'); 7,21 (td, 1H, $J = 7,7$ y 1,8 Hz, H-4'); 5,34 (s, 2H, H- α); 2,78-2,62 (m, 4H, H-3, 10); 1,84-1,62 (m, 4H, H-4, 9); 1,51-1,36 (m, 4H, H-5, 8); 1,27-1,03 (m, 4H, H-6, 7) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 203,4 (C-1); 160,6 (C-2); 136,8 (C-1'); 132,7 (C-3'); 130,1 (C-6'); 129,4 (C-4'); 127,2 (C-5'); 123,4 (C-2'); 76,1 (C- α); 40,7; 26,9; 26,4; 23,4 (3 C); 22,8; 21,1 (C-3-10) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $C_{17}H_{22}NO_3Br$, $M = 368$:	C-55,43	H-5,97	N-3,80
-Encontrado:	C-55,76	H-5,92	N-3,46

Datos del compuesto 88:

IR (NaCl) ν : 3354 (OH); 2968; 1684 (CO); 1470; 975 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 2,76-2,66 (m, 4H, H-3, 10); 1,99-1,89 (m, 2H, H-4); 1,82-1,67 (m, 2H, H-9); 1,50-1,23 (m, 9H, H-5-8; OH) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 203,8 (C-1); 161,3 (C-2); 40,7 (C-10); 26,9; 26,6; 23,44; 23,40; 22,8; 22,7; 20,9 (C-3-9) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $C_{10}H_{17}NO_2$, $M = 183$:	C-65,57	H-9,28	N-7,65
-Encontrado:	C-65,85	H-8,91	N-7,50

Datos de 2-bromobenzaldehído:

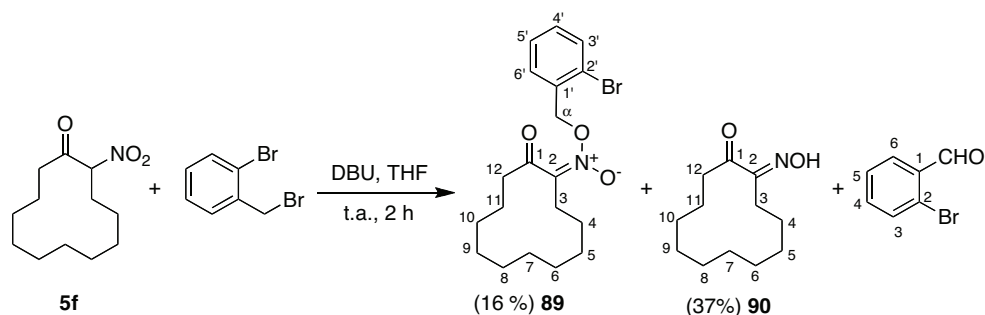
IR (NaCl) ν : 1697 (CO) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 10,37 (s, 1H, CHO); 7,94-7,90 (m, 1H, H-6); 7,70-7,62 (m, 1H, H-3); 7,49-7,39 (m, 2H, H-4, 5) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 191,8; 135,2; 133,7; 133,3; 129,7; 127,8; 127,0 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C_7H_5OBr , $M = 185$:	C-45,40	H-2,70
-Encontrado:	C-45,52	H-2,83

Alquilación de 2-nitrododecanona (5f).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**5f**): 0,29 g; 1,28 mmol.

DBU: 0,26 ml (1,66 mmol) en 8 ml de THF.

Bromuro de 2-bromobencilo: 0,40 g; 1,66 mmol.

Tiempo de reacción: 2 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,08 g (16 %) de **89**, como un aceite amarillo; 0,10 g (37 %) de **90**, 0,13 g (55 %) de 2-bromobenzaldehído.

Datos del compuesto 89:

IR (NaCl) ν : 2979; 1688 (CO); 1460; 1014 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,60 (dd, 1H, $J = 7,8$ y 1,2 Hz, H-3'); 7,45 (dd, 1H, $J = 7,6$ y 1,7 Hz, H-6'); 7,33 (td, 1H, $J = 7,4$ y 1,2 Hz, H-5'); 7,20 (td, 1H, $J = 7,6$ y 1,7 Hz, H-4'); 5,36 (s, 2H, H- α); 2,81-2,76 (m, 2H, H-12); 2,72-2,67 (m, 2H, H-3); 1,68-1,57 (m, 2H, H-11); 1,54-1,40 (m, 2H, H-4); 1,39-1,03 (m, 12H, H-5-10) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 200,7 (C-1); 159,0 (C-2); 136,6 (C-1'); 132,6 (C-3'); 130,5 (C-6'); 129,5 (C-4'); 127,2 (C-5'); 123,7 (C-2'); 76,3 (C- α);

38,2 (C-12); 26,0; 25,9; 24,7; 24,30; 23,7; 23,0 (2 x C); 22,9; 22,4 (C-3-11) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $C_{19}H_{26}NO_3Br$, $M = 396$:	C-57,57	H-6,56	N-3,53
-Encontrado:	C-57,32	H-6,73	N-3,41

Datos del compuesto 90:

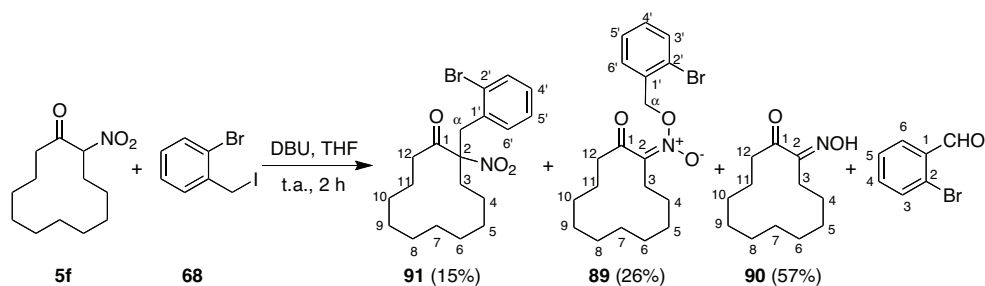
IR (NaCl) ν : 3352,5 (OH); 2986; 1673,1 (CO), 1460; 981 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 2,83-2,78 (m, 2H, H-12); 2,75-2,70 (m, 2H, H-3); 1,83-1,67 (m, 2H, H-11); 1,61-1,47 (m, 2H, H-4); 1,43-1,15 (m, 13H, H-5-10, OH) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 201,6 (C-1); 160,0 (C-2); 38,3 (C-12); 26,1; 26,0; 24,7; 24,3; 23,6; 23,1; 22,9 (2 x C); 21,8 (C-3-11) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $C_{12}H_{21}NO_2$, $M = 211$:	C-68,24	H-9,95	N-6,63
-Encontrado:	C-68,04	H-9,72	N-6,48

Alquilación de 2-nitrododecanona con ioduro de 2-bromobencilo.*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**5f**): 0,43 g; 1,90 mmol.

THF: 7 ml

DBU: 0,38 ml (2,42 mmol) en 8 ml de THF.

Ioduro de 2-bromobencilo: 0,74 g; 2,48 mmol.

Tiempo de reacción: 2 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,02 g (5 %) de **91**, como un aceite amarillo; 0,19 g (26 %) de **89**; 0,22 g (57 %) de **90**; 0,19 (55 %) de 2-bromobenzaldehído.

Datos del compuesto 91:

IR (NaCl) ν : 2986; 1730,7 (CO), 1543,4 y 1350,8 (NO₂); 1227 cm⁻¹.

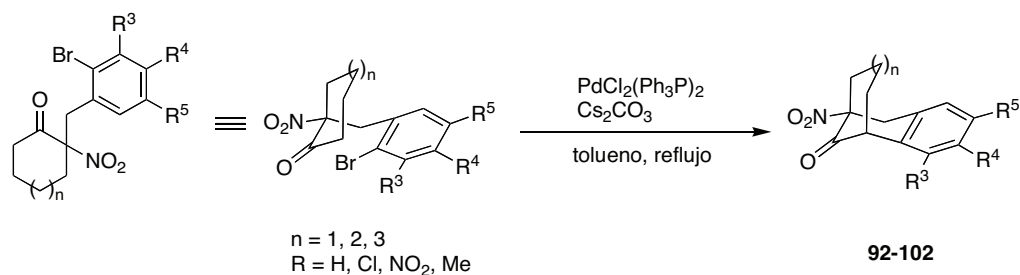
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7,59 (dd, 1H, $J = 7,5$ y 1,4 Hz, H-3'); 7,25 (td, 1H, $J = 7,4$ y 1,4 Hz, H-5'); 7,14 (td, 1H, $J = 7,7$ y 1,9 Hz, H-4'); 7,03 (dd, 1H, $J = 7,5$ y 1,7 Hz, H-6'); 3,85 (d, 1H, sistema AB, $J = 15,2$ Hz, H- α); 3,68 (d, 1H, sistema AB, $J = 15,2$ Hz, H- α); 2,79 (ddd, 1H, $J = 18,6$ y 10,6 y 2,9 Hz, H-12); 2,56 (ddd, 1H, $J = 18,6$ y 5,8 y 3,6 Hz, H-12); 2,20-2,04 (m, 2H, H-3); 1,78-0,82 (m, 16H, H-4-11) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 201,1 (C-1); 133,6 (C-1'); 133,3 (C-3'); 130,7 (C-6'); 129,1 (C-4'); 127,8 (C-5'); 125,9 (C-2'); 101,6 (C-2); 37,7 (C-12); 32,9 (C- α); 30,5 (C-3); 26,7; 26,2; 23,3; 22,5; 22,4; 22,3; 21,2; 19,8 (C-4-11) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Br}$, M = 396:	C-57,57	H-6,56	N-3,53
-Encontrado:	C-57,36	H-6,80	N-3,54

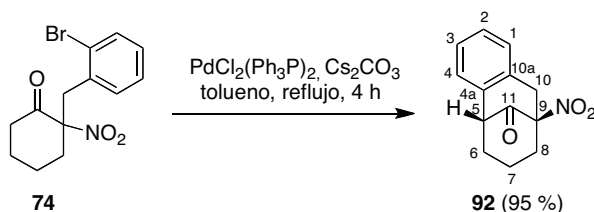
6.7.3. Reacciones de ciclación de 2-nitrocicloalcanonas C-alquiladas catalizadas por paladio.



Procedimiento general:

Sobre una disolución de 2-nitrocicloalcanona C-alquilada en tolueno anhidro, previamente desoxigenado, se añade Cs_2CO_3 (3-6 eq) y cloruro de paladio(II)bistrifenilfosfina. La mezcla se agita a reflujo en atmósfera inerte de argón y transcurrido el tiempo (3-48 horas) se adiciona acetato de etilo y se extrae el crudo de reacción con una disolución saturada de NH_4Cl (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando éter de petróleo y un gradiente de éter de petróleo/diclorometano como fase móvil, proporcionando los compuestos **92-102**.

(±)-Cis-5,6,7,8,9,10-hexahidro-5,9-metano-9-nitrobenzocicloocten-11-ona (92).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**74**): 0,02 g; 0,06 mmol.

Cs_2CO_3 : 0,06 g (0,18 mmol) en 10 ml de tolueno.

Dicloruro de paladio(II)trifenilfosfina: 0,01 g; 0,02 mmol.

Tiempo de reacción: 4 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,01 g (95 %) de **92**, como un aceite amarillo.

IR (NaCl) ν : 2941; 1741 (CO), 1546 y 1453 (NO_2) cm^{-1} .

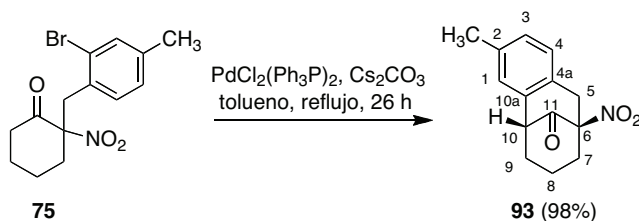
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,35-7,24 (m, 3H, H-Ar); 7,06-7,00 (m, 1H, H-Ar); 4,57 (dd, 1H, sistema AB, $J = 17,2$ y 1,7 Hz, H-10); 3,83 (t, 1H, $J = 3,3$ Hz, H-5); 3,63 (d, 1H, sistema AB, $J = 17,3$ Hz, H-10); 2,95 (ddt, 1H, $J = 13,1$ y 5,8 y 2,4 Hz, H-8); 2,55-2,44 (m, 1H, H-8); 2,28-2,21 (m, 1H, H-6); 2,18-2,02 (m, 1H, H-6); 1,85-1,62 (m, 2H, H-7) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 201,7 (C-11); 135,6 (C-4a); 132,5 (C-10a); 128,0; 127,8; 127,7; 126,9; 95,6 (C-9); 52,5 (C-5); 41,7 (C-10); 40,4 (C-8); 36,6 (C-6); 17,8 (C-7) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$, $M = 231$:	C-67,53	H-5,63	N-6,06
-Encontrado:	C-67,20	H-5,45	N-5,89

(±)-Cis-5,6,7,8,9,10-hexahidro-6,10-metano-2-metil-6-nitrobenzociclo-octen-11-ona (93).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**75**): 0,007 g; 0,02 mmol.

Cs_2CO_3 : 0,02 g (0,06 mmol) en 10 ml de tolueno.

Dicloruro de paladio(II)trifenilfosfina: 0,02 g; 0,03 mmol.

Tiempo de reacción: 26 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,005 g (98 %) de **93** como un aceite incoloro.

IR (NaCl) ν : 2947; 1744 (CO), 1546 y 1353 (NO_2) cm^{-1} .

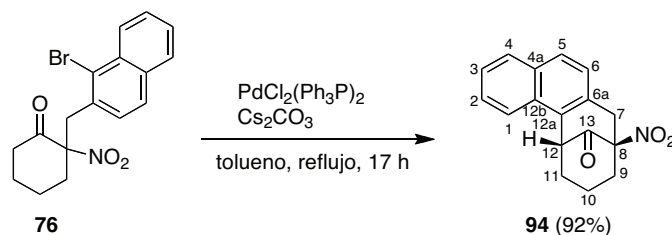
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,11 (sa, 2H, H-3,4); 6,84 (s, 1H, H-1); 4,51 (d, 1H, sistema AB, $J = 16,9$ Hz, H-5); 3,77 (t, 1H, $J = 3,1$ Hz, H-10); 3,58 (d, 1H, sistema AB, $J = 17,1$ Hz, H-5); 2,91 (ddt, 1H, $J = 12,9$ y 6,9 y 1,8 Hz, H-7); 2,54-2,40 (m, 1H, H-7); 2,39 (s, 3H, CH_3); 2,30-2,17 (m, 1H, H-9); 2,15-2,02 (m, 1H, H-9); 1,83-1,60 (m, 2H, H-8) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 202,2 (C-11); 137,9 (C-2); 135,9 (C-10a); 129,7 (C-4a); 129,1 (C-4); 128,8 (C-3); 127,2 (C-1); 96,1 (C-6); 53,0 (C-10); 41,9 (C-5); 40,9 (C-7); 37,0 (C-9); 21,3 (CH_3); 18,3 (C-8) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, $M = 245$:	C-68,57	H-6,12	N-5,71
-Encontrado:	C-68,19	H-6,01	N-5,51

(±)-Cis-7,8,9,10,11,12-hexahidro-8,12-metano-8-nitrocicloocta[*a*]-naftalen-13-ona (94**).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**76**): 0,05 g; 0,13 mmol.

Cs_2CO_3 : 0,13 g (0,41 mmol) en 10 ml de tolueno.

Dicloruro de paladio(II)trifenilfosfina: 0,10 g; 0,14 mmol.

Tiempo de reacción: 17 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,04 g (92 %) de **94** como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 171-172 °C

IR (KBr) ν : 1743 (CO), 1547 y 1365 (NO_2) cm^{-1} .

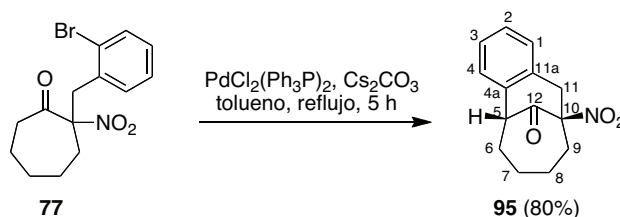
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,81-7,69 (m, 3H, H-Ar); 7,53-7,41 (m, 2H, H-Ar); 7,20 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, H-Ar); 4,64 (dd, 1H, sistema AB, $J = 15,6$ y 2,2 Hz, H-7); 4,48 (t, 1H, $J = 3,2$ Hz, H-12); 3,64 (d, 1H, sistema AB, $J = 17,6$ Hz, H-7); 2,91 (ddt, 1H, $J = 13,5$ y 5,5 y 2,3 Hz, H-9); 2,47-2,40 (m, 1H, H-9); 2,26-2,16 (m, 2H, H-11); 1,80-1,54 (m, 2H, H-10) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 201,7 (C-13); 132,7 (C-12a); 130,2 (C-6a); 130,1 (C-12b); 129,4 (C-4a); 128,9 (C-4); 128,3 (C-5); 127,2 (C-6); 125,9 (C-3); 124,7 (C-2); 121,9 (C-1); 95,3 (C-8); 48,2 (C-12); 42,3 (C-7); 40,3 (C-9); 33,7 (C-11); 18,6 (C-10) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, $M = 281$:	C-72,59	H-5,34	N-4,98
-Encontrado:	C-72,70	H-5,25	N-4,65

(±)-Cis-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5,10-metano-10-nitro-5H-benzociclononen-12-ona (95).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**77**): 0,10 g; 0,31 mmol.

Cs_2CO_3 : 0,36 g (1,10 mmol) en 10 ml de tolueno.

Dicloruro de paladio(II)trifenilfosfina: 0,05 g; 0,07 mmol.

Tiempo de reacción: 5 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,06 g (80 %) de **95**, como un aceite incoloro.

IR (NaCl) ν : 2947; 1731 (CO), 1548 y 1348 (NO_2) cm^{-1} .

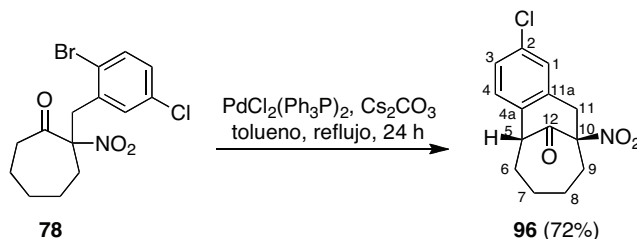
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,28-7,11 (m, 4H, H-Ar); 4,08 (d, 1H, sistema AB, $J = 15,8$ Hz, H-11); 4,03 (t, 1H, $J = 4,4$ Hz, H-5); 3,34 (d, 1H, sistema AB, $J = 15,8$ Hz, H-11); 2,73 (dd, 1H, $J = 15,1$ y 7,1 Hz, H-9); 2,47-2,36 (m, 1H, H-6); 2,03-1,48 (m, 5H, H-6, 7, 8, 9); 1,17-1,05 (m, 1H, H-7) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 201,7 (C-12); 135,0 (C-1); 132,0; 129,2; 127,8; 127,5; 127,0; 97,5 (C-10); 52,1 (C-5); 40,5 (C-11); 33,9 (C-9); 33,4 (C-6); 25,7 (C-7); 25,6 (C-8) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, $M = 245$:	C-68,57	H-6,12	N-5,71
-Encontrado:	C-68,20	H-6,07	N-5,35

(±)-Cis-2-Cloro-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5,10-metano-10-nitro-5H-benzociclononen-12-ona (96).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**78**): 0,14 g; 0,40 mmol.

Cs_2CO_3 : 0,79 g (2,41 mmol) en 10 ml de tolueno.

Dicloruro de paladio(II)trifenilfosfina: 0,85 g; 1,20 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,08 g (72 %) de **96** como un aceite amarillo.

IR (NaCl) ν : 2961; 1732 (CO), 1551 y 1350 (NO_2) cm^{-1} .

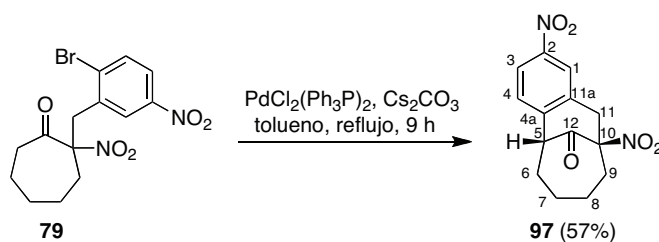
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,47-7,21 (m, 3H, H-Ar); 4,08 (d, 1H, sistema AB, $J = 16,0$ Hz, H-11); 3,99 (t, 1H, $J = 4,1$ Hz, H-5); 3,32 (d, 1H, sistema AB, $J = 16,0$ Hz, H-11); 2,77 (dd, 1H, $J = 15,0$ y 7,2 Hz, H-9); 2,41-2,23 (m, 1H, H-6); 2,05-1,45 (m, 5H, H-6, 7, 8, 9); 1,01-0,80 (m, 1H, H-7) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 200,9 (C-12); 133,9 (C-11a); 133,5 (C-4a); 133,3 (C-2); 129,1 (C-4); 128,4 (C-1); 128,1 (C-3); 97,0 (C-10); 51,7 (C-5); 40,1 (C-11); 33,8 (C-9); 33,3 (C-6); 25,65 (C-7); 25,60 (C-8) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Cl}$, $M = 279,5$:	C-60,10	H-5,00	N-5,00
-Encontrado:	C-59,90	H-5,21	N-5,33

(±)-Cis-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5,10-metano-2,10-dinitro-5H-benzociclononen-12-ona (97).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**79**): 0,015 g; 0,04 mmol.

Cs₂CO₃: 0,04 g (0,12 mmol) en 10 ml de tolueno.

Dicloruro de paladio(II)trifenilfosfina: 0,03 g; 0,04 mmol.

Tiempo de reacción: 9 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,07 g (57 %) de **97** como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 175-176 °C

IR (NaCl) ν : 2937; 1734 (CO), 1552; 1522; 1436 y 1348 (NO₂) cm⁻¹.

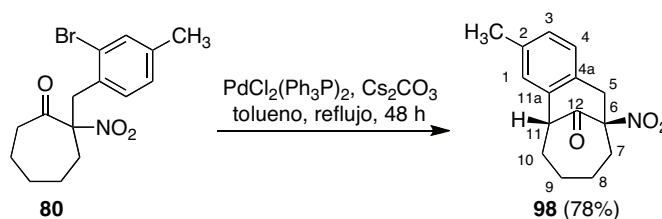
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8,23 (dd, 1H, J = 8,6 y 1,8 Hz, H-3); 8,16 (s, 1H, H-1); 7,47 (d, 1H, J = 8,7 Hz, H-4); 4,19 (d, 1H, sistema AB, J = 16,1 Hz, H-11); 4,11 (t, 1H, J = 4,6 Hz, H-5); 3,51 (d, 1H, sistema AB, J = 16,2 Hz, H-11); 2,83 (dd, 1H, J = 14,2 y 7,0 Hz); 2,48-2,40 (m, 1H); 2,08-1,84 (m, 3H); 1,68-1,40 (m, 3H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 199,6 (C-12); 144,5 (C-2); 142,7 (C-4a); 134,0 (C-11a); 128,3 (C-4); 124,3 (C-1); 122,8 (C-3); 96,6 (C-10); 52,2 (C-5); 40,2 (C-11); 33,8 (C-6); 33,5 (C-9); 25,8 (C-8); 25,5 (C-7) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₅ , M = 290:	C-57,93	H-4,82	N-9,65
-Encontrado:	C-57,52	H-5,03	N-9,29

(±)-Cis-6,7,8,9,10,11-hexahidro-6,11-metano-2-metil-6-nitro-5H-benzociclononen-12-ona (98).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**80**): 0,10 g; 0,29 mmol.

Cs_2CO_3 : 0,29 g (0,88 mmol) en 10 ml de tolueno.

Dicloruro de paladio(II)trifenilfosfina: 0,31 g; 0,44 mmol.

Tiempo de reacción: 48 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,06 g (78 %) de **98**, como un aceite incoloro.

IR (NaCl) ν : 2959; 1735 (CO), 1553 y 1355 (NO_2) cm^{-1} .

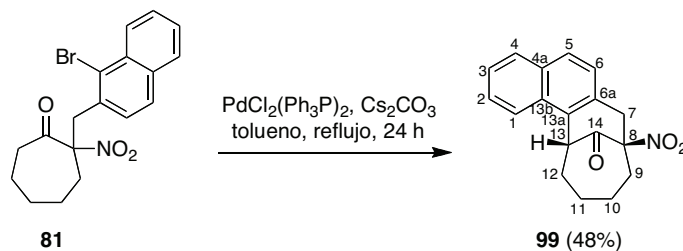
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,10 (sa, 2H, H-3,4); 7,04 (s, 1H, H-1); 4,04 (d, 1H, sistema AB, $J = 15,8$ Hz, H-5); 3,98 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz, H-11); 3,30 (d, 1H, sistema AB, $J = 15,7$ Hz, H-5); 2,73 (dd, 1H, $J = 15,1$ y 7,1 Hz, H-7); 2,47-2,32 (m, 4H, H-6, CH_3); 2,09-1,48 (m, 5H, H-7,8,9,10); 1,28-1,11 (m, 1H, H-9) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 202,0 (C-12); 137,5 (C-2); 134,8 (C-11a); 129,1 (C-4); 128,9 (C-4a); 128,4 (C-3); 127,4 (C-1); 97,6 (C-6); 52,1 (C-11); 40,1 (C-5); 33,8 (C-10); 33,4 (C-7); 25,8 (C-8); 25,7 (C-9); 21,1 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, $M = 259$:	C-69,49	H-6,56	N-5,40
-Encontrado:	C-69,20	H-6,41	N-5,32

(±)-Cis-8,9,10,11,12,13-hexahidro-8,13-metano-8-nitro-7H-ciclonona[*a*]-naftalen-14-ona (99**).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**81**): 0,09 g; 0,24 mmol.

Cs_2CO_3 : 0,07 g (0,10 mmol) en 10 ml de tolueno.

Dicloruro de paladio(II)trifenilfosfina: 0,17 g; 0,24 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,03 g (48 %) de **99** como un sólido amarillo.

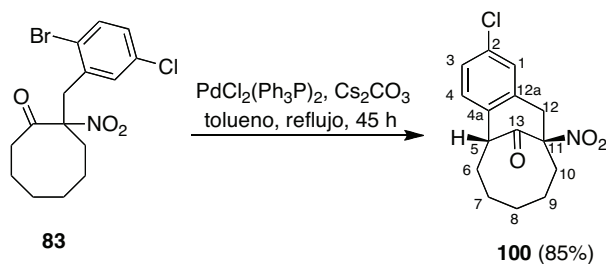
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,86-7,79 (m, 2H, H-1, 4); 7,71 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-5); 7,51-7,40 (m, 2H, H-2, 3); 7,19 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-6); 4,58 (t, 1H, $J = 4,9$ Hz, H-13); 4,10 (d, 1H, sistema AB, $J = 15,9$ Hz, H-7); 3,47 (d, 1H, sistema AB, $J = 16,0$ Hz, H-7); 2,79-2,60 (m, 2H, H-9, 12); 2,10-1,74 (m, 3H, H-9, 11, 12); 1,68-1,56 (m, 2H, H-10); 1,18-0,95 (m, 1H, H-11) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 201,4 (C-14); 133,6 (C-13a); 131,2 (C-6a); 130,4 (C-13b); 130,1 (C-4a); 129,5 (C-4); 129,0 (C-5); 127,2 (C-6); 127,1 (C-3); 126,3 (C-2); 123,6 (C-1); 97,9 (C-8); 51,3 (C-13); 42,1 (C-7); 35,9 (C-9); 33,3 (C-12); 26,2 (C-11); 25,8 (C-10) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, $M = 295$:	C-73,22	H-5,76	N-4,74
-Encontrado:	C-72,95	H-5,80	N-4,65

(±)-Cis-2-cloro-5,11-metano-11-nitro-5,6,7,8,9,10,11,12-octahidrobencociclododecen-13-ona (100).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**83**): 0,08 g; 0,22 mmol.

Cs_2CO_3 : 0,43 g (1,31 mmol) en 10 ml de tolueno.

Dicloruro de paladio(II)trifenilfosfina: 0,46 g; 0,66 mmol.

Tiempo de reacción: 45 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,05 g (85 %) de **100** como un aceite amarillo.

IR (NaCl) ν : 2936; 1725 (CO); 1548 y 1352 (NO_2) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,22 (dd, 1H, $J = 8,3$ y $1,9$ Hz, H-3); 7,13 (s, 1H, H-1); 7,07 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-4); 3,89 (d, 1H, sistema AB, $J = 16,4$ Hz, H-12); 3,76 (dd, 1H, $J = 7,1$ y $4,9$ Hz, H-5); 3,29 (d, 1H, sistema AB, $J = 16,5$ Hz, H-12); 2,44-2,27 (m, 2H, H-6, 10); 2,20-2,02 (m, 2H, H-6, 10); 1,84-1,70 (m, 1H, H-9); 1,68-1,49 (m, 3H, H-7, 8, 9); 1,43-1,11 (m, 2H, H-7, 8) ppm.

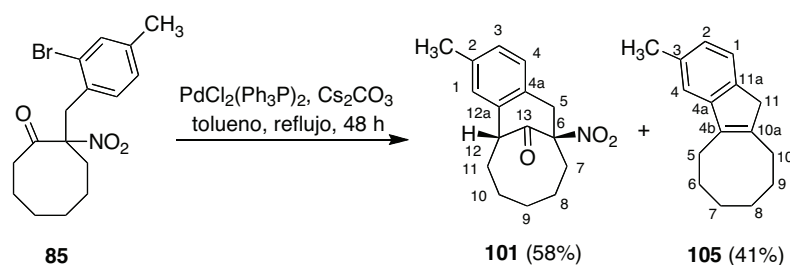
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 204,7 (C-13); 134,2 (C-4a); 134,0 (C-12a); 133,2 (C-2); 128,7 (C-1); 128,6 (C-4); 128,0 (C-3); 96,4 (C-11); 50,7 (C-5); 40,1 (C-12); 34,1 (C-6); 31,4 (C-10); 25,0 (C-8); 21,3 (C-9); 20,9 (C-7) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{Cl}$, $M = 293,5$: C-61,33 H-5,45 N-4,77

-Encontrado: C-61,16 H-5,25 N-4,64

(±)-Cis-6,12-metano-2-metil-6-nitro-5,6,7,8,9,10,11,12-octahidrobencocyclodecen-13-ona (101) y 6,7,8,9,10,11-hexahidro-3-metil-5H-cicloocta[a]indeno (105).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**85**): 0,10 g; 0,30 mmol.

Cs_2CO_3 : 0,28 g (0,90 mmol) en 10 ml de tolueno.

Dicloruro de paladio(II)trifenilfosfina: 0,31 g; 0,44 mmol.

Tiempo de reacción: 48 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,05 g (58 %) de **101** como un aceite incoloro y 0,03 g (41 %) de **105** como un aceite incoloro.

Datos del compuesto 101:

IR (NaCl) ν : 2933; 1723 (CO); 1548 y 1335 (NO_2) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,02 (s, 2H, H-3,4); 6,99 (s, 1H, H-1); 3,95 (d, 1H, sistema AB, $J = 16,2$ Hz, H-5); 3,82 (dd, 1H, $J = 7,1$ y 4,9 Hz, H-12); 3,36 (d, 1H, sistema AB, $J = 16,2$ Hz, H-5); 2,46-2,25 (m, 6H, H-7,11, CH_3); 2,18-2,14 (m, 1H, H-11); 1,88-1,60 (m, 5H, H-8-10); 1,58-1,41 (m, 1H, H-10) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 206,3 (C-13); 137,9 (C-2); 135,7 (C-12a); 129,8 (C-4a); 129,1 (C-4); 128,7 (C-3); 128,1 (C-1); 97,6 (C-6); 51,5 (C-12);

40,7 (C-5); 34,6 (C-11); 31,6 (C-7); 25,6 (C-9); 21,9 (C-8); 21,6 (CH₃); 21,3 (C-10) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ , M = 273:	C-70,32	H-6,96	N-5,13
-Encontrado:	C-69,99	H-6,81	N-5,08

Datos del compuesto 105:

IR (NaCl) v: 2920; 1612; 1444 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,25 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-1); 7,05 (s, 1H, H-4); 6,93 (dd, 1H, *J* = 7,4 y 0,6 Hz, H-2); 3,26 (s, 2H, H-11); 2,60-2,52 (m, 4H, H-5, 10); 2,40 (s, 3H, CH₃); 1,87-1,81 (m, 2H); 1,75-1,65 (m, 4H); 1,27 (s, 2H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 148,0 (C-4a); 145,4 (C-4b); 139,3 (C-11a); 138,8 (C-10a); 135,4 (C-3); 124,0 (C-2); 122,8 (C-1); 118,4 (C-4); 42,5 (C-11); 31,4 (C-9); 30,5 (C-10); 29,6; 27,6; 27,3 (C-6-8); 26,0 (C-5); 21,3 (CH₃) ppm.

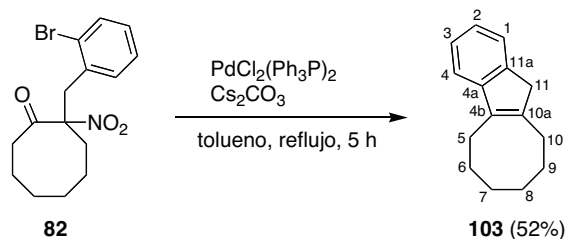
Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₆ H ₂₀ , M = 212:	C-90,56	H-9,44
-Encontrado:	C-90,34	H-9,53

125,7 (C-1); 122,2 (C-3); 95,7 (C-8); 49,6 (C-14); 40,7 (C-7); 34,2 (C-9); 32,3 (C-13); 25,9 (C-11); 23,5 (C-12); 21,1 (C-10) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $C_{19}H_{19}NO_3$, M = 309:	C-73,78	H-6,15	N-4,53
-Encontrado:	C-73,61	H-6,11	N-4,67

6,7,8,9,10,11-Hexahidro-11H-cicloocta[a]indeno (103).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**82**): 0,14 g; 0,41 mmol.

Cs_2CO_3 : 0,40 g (1,23 mmol) en 10 ml de tolueno

Dicloruro de paladio(II)trifenilfosfina: 0,06 g; 0,08 mmol.

Tiempo de reacción: 5 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,04 g (52 %) de **103** como un aceite incoloro.

IR (NaCl) ν : 2907; 1467; 1260; 1020 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,39 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-4); 7,32-7,23 (m, 2H, H-1, 2); 7,12 (td, 1H, $J = 7,1$ y 2,0 Hz, H-3); 3,32 (s, 2H, H-11); 2,64-2,55 (m, 4H, H-5, 10); 1,88-1,71 (m, 6H); 1,40-1,15 (m, 2H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 147,5 (C-4a); 145,1 (C-4b); 142,3 (C-11a); 138,8 (C-10a); 125,9 (C-3); 123,3 (C-2); 123,1 (C-1); 117,5 (C-4); 42,9 (C-11); 31,4 (C-9); 30,5 (C-10), 29,6; 27,5; 27,3 (C-6, 7, 8); 26,0 (C-5) ppm.

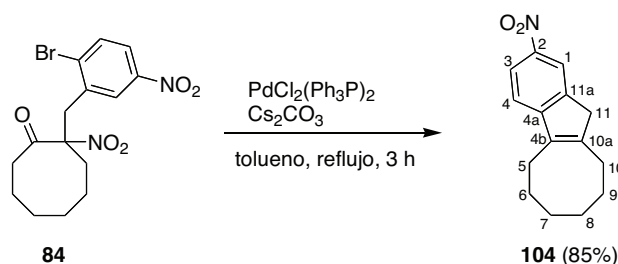
Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}$, $M = 198$:

C-90,90 H-9,10

-Encontrado:

C-90,80 H-9,25

6,7,8,9,10,11-Hexahidro-2-nitro-11H-cicloocta[a]indeno (104).*Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**84**): 0,02 g; 0,05 mmol.

Cs_2CO_3 : 0,05 g (0,16 mmol) en 10 ml de tolueno.

Dicloruro de paladio(II)trifenilfosfina: 0,01 g; 0,02 mmol.

Tiempo de reacción: 3 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,01 g (85 %) de **104** como un aceite amarillo.

IR (NaCl) v: 2918; 1699; 1558 y 1337 (NO_2) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8,25-8,21 (m, 2H, H-Ar); 7,35-7,20 (m, 1H, H-Ar); 3,44 (s, 2H, H-11); 2,77-2,63 (m, 4H, H-5, 10); 1,99-1,52 (m, 6H); 1,38-1,21 (m, 2H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 160,2 (C-4a); 154,3 (C-2); 153,0 (C-11a); 135,5 (C-4b); 122,8 (C-10a); 120,0 (C-1); 118,3 (C-4); 117,4 (C-3); 43,0 (C-11); 31,1 (C-9); 30,9 (C-10); 30,9; 27,1; 27,0 (C-6, 7, 8); 26,0 (C-5) ppm.

Análisis elemental (%):

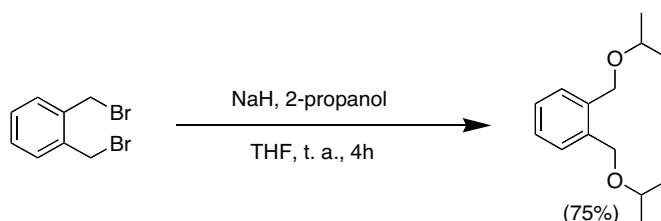
-Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, M = 243:	C-74,07	H-6,99	N-5,76
-Encontrado:	C-73,81	H-6,76	N-5,68

6.8.- SÍNTESIS DE DERIVADOS FUSIONADOS DE SISTEMAS DE BICICLO[n.4.1]ALCANO

6.8.1. Preparación de 2-bromometilbenzaldehído (107)

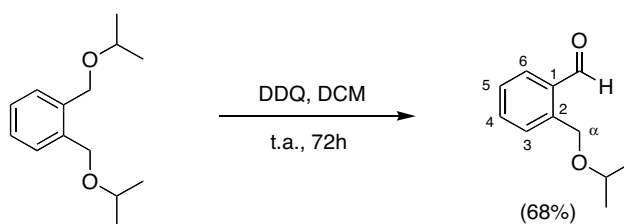
Método A:

1,2-Bis(isopropoximetil)benzeno



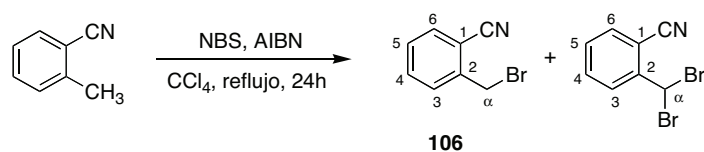
Sobre una solución de hidruro de sodio (0,20 g; 8,33 mmol) y 1,2-bis(bromometil)benzeno (0,5 g; 1,89 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añade una solución de 2-propanol (0,29 ml; 3,78 mmol) en el mismo disolvente. Se deja agitando a temperatura ambiente durante 4 horas, se le añade agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se evapora el disolvente, obteniéndose 0,31 g (75 %) del compuesto deseado, como un aceite marrón oscuro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,45-7,40 (m, 2H, H-Ar); 7,33-7,27 (m, 2H, H-Ar); 4,62 (s, 4H, H- α); 3,72 (sept, 2H, $J = 6,1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,26 (d, 12H, $J = 6,1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

2-(Isopropoximetil)benzaldehído.

Sobre una solución en diclorometano (0,02-0,07 M) del éter bencílico (0,50 g; 2,25 mmol) se añade DDQ (0,8 g, 3,37 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 h y se añaden 0,8 g más de DDQ. Tras otras 24 h se adicionan 0,08 g más de DDQ. A las 24 horas se adiciona una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae el compuesto en la fase orgánica con y se lava con una solución de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora el disolvente y se purifica en columna de gel de sílice y una mezcla éter de petróleo/diclorometano como eluyente. Se obtienen 0,27 g (68 %) del producto deseado en forma de un aceite amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 10,26 (s, 1H, CHO); 7,88 (dd, 1H, $J = 7,5$ y 1,2 Hz, H-6); 7,69 (dd, 1H, $J = 7,3$ y 1,3 Hz, H-3); 7,61 (td, 1H, $J = 7,2$ y 1,3 Hz, H-4); 7,47 (td, 1H, $J = 7,4$ y 1,1 Hz, H-5); 4,93 (s, 2H, H- α); 3,78 (sept, 1H, $J = 6,1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,27 (d, 6H, $J = 6,1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm

Método B**2-Bromometilbenzonitrilo (106).**

Sobre una solución de 2-metilbenzonitrilo (5,0 g; 42,6 mmol) en tetracloruro de carbono (80 ml) se añaden NBS (6,1 g; 34,0 mmol), una cantidad catalítica de AIBN y se deja a reflujo durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se deja enfriar y se filtra. La disolución se evapora y se cristaliza en etanol, proporcionando 5,5 g (65 %) de **106**, como sólido blanco, y 2,3 g (20 %) de 2-dibromometilbenzonitrilo, como sólido blanco.

Datos del compuesto 106:

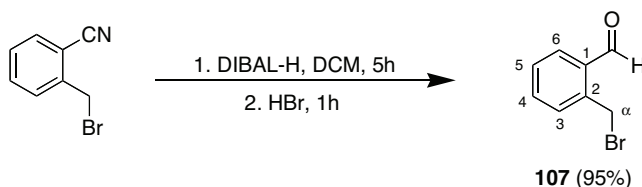
IR (KBr) ν : 2225 (CN) cm^{-1}

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,65 (dd, 1H, $J = 8,3$ y $1,0$ Hz, H-3); 7,62-7,52 (m, 2H, H-6, 4); 7,42 (td, 1H, $J = 7,4$ y $1,8$ Hz, H-5); 4,63 (s, 2H, H- α) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 141,4; 133,8; 133,6; 130,9; 129,4; 117,2; 112,7; 30,0 ppm.

Datos de 2-dibromometilbenzonitrilo:

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8,09 (dd, 1H, $J = 8,5$ y $1,2$ Hz, H-3); 7,62-7,52 (m, 2H, H-6, 4); 7,40 (td, 1H, $J = 7,3$ y $1,7$ Hz, H-5); 7,02 (s, 1H, H- α) ppm.

2-Bromometilbenzaldehído (107).

Sobre una solución enfriada con un baño de hielo de α -bromo-*o*-toluonitrilo (0,20 g; 1,02 mmol) en diclorometano seco (5 ml), a la que previamente se le ha borboteado argón durante 30 minutos, se va añadiendo gota a gota una solución de DIBAL-H en hexano (1,53 ml; 1,53 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se deja agitando durante 5 horas. Se enfría en un baño de hielo y se vierte el contenido del matraz sobre una disolución acuosa de HBr (10 ml) y hielo. Se agita durante 1 hora y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava primero con una solución saturada de bicarbonato sódico, y después con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente y se purifica en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla éter de petróleo/diclorometano (8:2), obteniéndose 0,19 g (95 %) de **107**, como un líquido verde oscuro.

IR (NaCl) ν : 1710 (CO) cm^{-1}

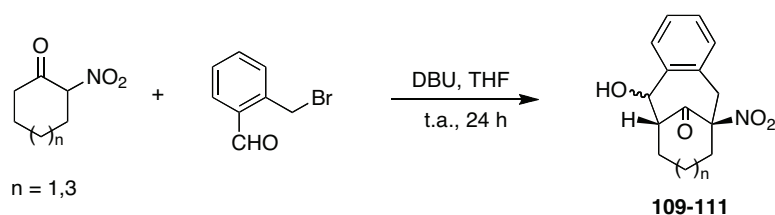
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 10,27 (s, 1H, CHO); 7,87 (dd, 1H, $J = 7,1$ y 1,5 Hz, H-6); 7,61-7,54 (m, 2H, H-5, 4); 7,50 (dd, 1H, $J = 7,1$ y 1,6 Hz, H-3); 4,97 (s, 2H, H- α) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 192,5; 139,5; 134,4; 134,3; 133,5; 132,1; 129,6; 30,0 ppm.

Análisis elemental (%):

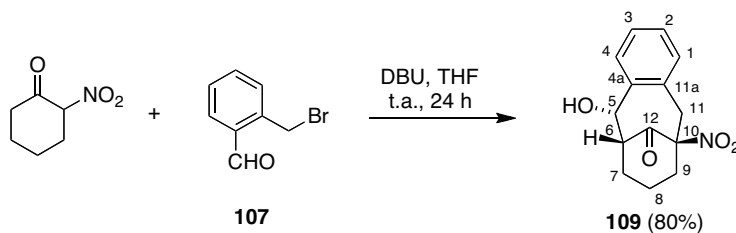
-Calculado para $\text{C}_8\text{H}_7\text{OBr}$, $M = 199$:	C-48,24	H-3,52
-Encontrado:	C-48,11	H-3,61

6.8.2. Reacción en medio básico de α -nitroketonas con 2-bromometilbenzaldehído



Sobre una solución de 2-nitrocicloalcanona (1,92 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) anhidro se añade DBU (0,40 ml; 2,8 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos en atmósfera inerte. Se adiciona entonces el 2-bromometilbenzaldehído (0,50 g, 2,47 mmol) disuelto en tetrahydrofurano anhidro (2 ml) y la agitación se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se neutraliza con una solución de HCl 2N, se evapora el disolvente y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

(±)-(5*S,6*S**,10*R**)-6,7,8,9,10,11-Hexahidro-5-hidroxi-10-nitro-5*H*-6,10-metanobenzociclononen-12-ona (109).**



Datos de la reacción:

2-Nitrociclohexanona: 0,27 g, 1,92 mmol.

DBU: 0,40 ml (2,8 mmol) en 7 ml de THF.

2-Bromometilbenzaldehído (**107**): 0,50 g, 2,47 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente de polaridad de éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,40 g (80 %) de **109** como un líquido amarillo.

IR (NaCl) v: 3530 (OH); 2965; 1729 (CO), 1556 y 1347 (NO₂) cm⁻¹.

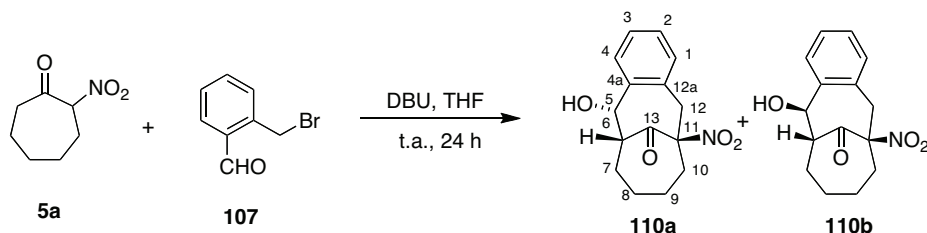
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 7,40-7,25 (m, 4H, H-Ar); 5,20 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz, H-5); 3,85 (d, 1H, sistema AB, *J* = 14,8 Hz, H-11); 3,43 (d, 1H, sistema AB, *J* = 14,8 Hz, H-11); 3,30-2,70 (m, 4H, H-6, 9); 2,45-1,98 (m, 4H, H-7, 8); 1,73 (sa, 1H, OH) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 201,3 (C-12); 139,7 (C-4a); 131,5; 128,9 (C-11a); 128,3; 98,7 (C-10); 73,8 (C-5); 57,0 (C-6); 36,1 (C-11); 29,6 (C-9); 28,7 (C-7); 18,3 (C-8) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ , M = 261:	C-64,36	H-5,74	N-5,36
-Encontrado:	C-64,01	H-5,40	N-5,24

(±)-(5*S*R**,6*S**,11*R**)-5,6,7,8,9,10,11,12-Octahidro-5-hidroxi-11-nitro-6,11-metanobenzocyclodecen-13-ona (**110**).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5a**): 0,30 g; 1,92 mmol.

DBU: 0,40 ml (2,8 mmol) en 7 ml de THF.

2-bromometilbenzaldehído (**107**): 0,50 g, 2,47 mmol

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 0,45 g (85 %) de **110**, como mezcla de diastereoisómeros en relación 3:1, como un sólido amarillo.

Eluyentes de cromatografía: gradiente de polaridad de éter de petróleo hasta diclorometano.

*Datos de **110a**:*

Pf: 128-130 °C

IR (NaCl) ν : 3527 (OH); 1728 (CO), 1550 (NO₂); 1453; 1349 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7,37-7,26 (m, 4H, H-Ar); 4,95 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H-5); 4,19 (d, 1H, sistema AB, J = 14,8 Hz, H-12); 3,33-3,25 (m, 1H, H-6); 3,17 (d, 1H, sistema AB, J = 14,8 Hz, H-12); 2,85 (sa, 1H, OH); 2,54 (ddd, 1H, J = 15,2 y 6,57 y 2,55 Hz, H-10); 2,01-1,28 (m, 7H, H-7, 8, 9, 10) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 202,0 (C-13); 139,5 (C-4a); 133,1 (C-12a); 131,9; 129,0; 128,2; 128,1; 102,1 (C-11); 73,7 (C-5); 59,7 (C-6); 41,0 (C-12); 32,9 (C-10); 25,5 (C-7); 23,1 (C-8); 22,9 (C-9) ppm.

Análisis elemental (%):

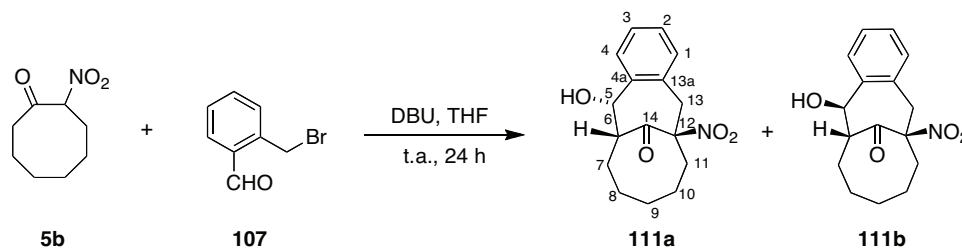
-Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, $M = 275$:	C-65,45	H-6,18	N-5,09
-Encontrado:	C-65,65	H-6,20	N-5,04

*Datos de **110b** (obtenidos de la mezcla de diastereoisómeros):*

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,37-7,26 (m, 4H, H-Ar); 5,14 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz, H-5); 3,79 (d, 1H, sistema AB, $J = 14,6$ Hz, H-12); 3,45-3,38 (m, 1H, H-6); 3,19 (d, 1H, sistema AB, $J = 14,6$ Hz, H-12); 2,75-2,63 (m, 1H, H-10); 2,44-2,30 (m, 1H, H-10); 2,01-1,28 (m, 7H, H-7, 8, 9, OH) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 201,9 (C-13); 139,8 (C-4a); 133,3 (C-12a); 131,3; 130,8; 128,1; 127,8; 101,5 (C-11); 74,1 (C-5); 59,8 (C-6); 39,9 (C-12); 31,2 (C-10); 24,9 (C-7); 22,7 (C-8); 21,9 (C-9) ppm.

(±)-(5*S*R**,6*S**,12*R**)-6,7,8,9,10,11,12,13-Octahidro-5-hidroxi-12-nitro-5*H*-6,12-metanobenzocicloundecen-14-ona (**111**).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5b**): 0,33 g; 1,92 mmol.

DBU: 0,40 ml (2,8 mmol) en 7 ml de THF.

2-bromometilbenzaldehído (**107**): 0,50 g; 2,47 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Eluyentes de cromatografía: gradiente de polaridad de éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,61 g (92 %) de **111**, como mezcla de diastereoisómeros en relación 3:1.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,68 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-Arb); 7,48-7,35 (m, 2H, H-Arb); 7,45-7,37 (m, 2H, H-Ara); 7,29-7,17 (m, 2H, H-Ara); 7,18 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, H-Arb); 5,17 (sa, 1H, H-5b); 4,83 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz, H-5a); 4,51 (d, 1H, sistema AB, $J = 14,0$ Hz, H-13a); 3,74 (d, 1H, sistema AB, $J = 14,5$ Hz, H-13b); 3,39-3,29 (m, 1H, H-6a); 3,19 (ddd, 1H, $J = 12,8$ y 6,55 y 2,12 Hz, H-6b); 3,10 (d, 1H, sist. AB, $J = 14,6$ Hz, H-13b); 2,95 (d, 1H, sistema AB, $J = 14,0$ Hz, H-13a); 2,78 (sa, 1H, OHb); 2,41-2,25 (m, 2H, H-11ab); 2,07-0,65 (m, 19Hab) ppm.

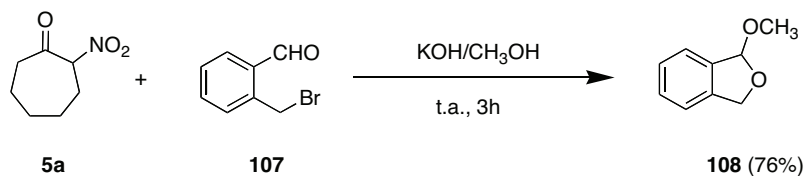
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 205,3 (C-14a); 204,7 (C-14b); 139,9 (C-4b); 138,5 (C-4a); 134,2 (C-13a); 132,9 (C-a); 132,0 (C-b); 130,8 (C-a); 130,7 (C-13b); 129,9 (C-a); 128,7 (C-b); 128,5 (C-a); 128,2 (C-b); 126,1 (C-b); 102,3 (C-12a); 101,4 (C-12b); 77,0 (C-5a); 69,8 (C-5b); 62,2 (C-6b); 60,2

(C-6a); 41,5 (C-13a); 40,8 (C-13b); 33,9 (C-7a); 33,7 (C-7b); 29,5 (C-11a); 28,7 (C-11b); 25,4 (C-9b); 25,2 (C-9a); 24,9 (C-8b); 24,1 (C-10b); 24,0 (C-8a, C-10a) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $C_{16}H_{19}NO_4$, M = 289:	C-66,43	H-6,57	N-4,84
-Encontrado:	C-66,09	H-6,74	N-4,86

Intento de reacción de 2-nitrocicloheptanona con 2-(bromometil)benzaldehído en presencia de KOH/CH₃OH.



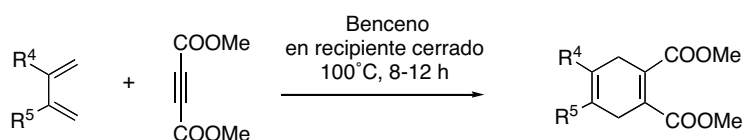
Sobre una solución de 2-nitrocicloheptanona (**5a**) (0,20 g; 1,27 mmol) en KOH/CH₃OH al 5% (78 ml) se añade 2-(bromometil)benzaldehído (**107**) (0,25 g; 1,27 mmol) y se agita durante 3 h a temperatura ambiente. Se lava con diclorometano, la fase acuosa se acidifica con HCl 2N y se vuelve a extraer con el mismo disolvente. La fase orgánica procedente de la extracción en medio ácido se evapora y se purifica en columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (9:1) y aumentando la polaridad con acetato de etilo. Se obtienen 0,14 g (76 %) de **108** como una pasta incolora, recuperándose 0,10 g (50 %) de la α -nitro cetona de partida.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7,42-7,31 (m, 4H, H-Ar); 6,22 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 5,25 (dd, 1H, sist. AB, J = 12,7 y 1,6 Hz); 5,08 (d, 1H, J = 12,7 Hz); 3,47 (s, 3H, CH₃) ppm.

6.9.- SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 1,3-DIHIDROXI-2-NITROINDANO

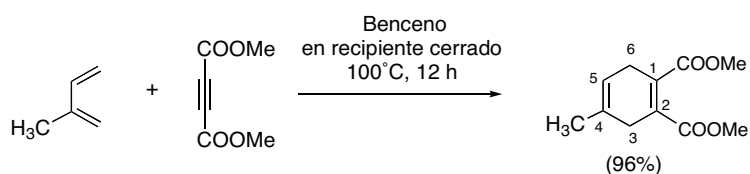
6.9.1. Obtención de ftalaldehídos sustituidos.

a) Método general para la preparación de derivados de ciclohexa-1,4-dieno-1,2-dicarboxilato de metilo.



R ⁴	R ⁵	Rto., %
CH ₃	H	96
CH ₃	CH ₃	99

A una solución de acetilenodicarboxilato de dimetilo (8,6-20,7 g; 0,061-0,146 moles) en benceno anhidro (45 ml) se añade el dieno correspondiente (5-12 g; 0,061-0,146 mmoles). Tras establecer una atmósfera de argón, el recipiente se cierra herméticamente y se calienta a 100 °C durante 8-12 horas. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose los aductos de Diels-Alder.

4-Metil-1,4-ciclohexadieno-1,2-dicarboxilato de dimetilo.*Datos de la reacción:*

2-Metil-1,3-butadieno: 5,00 g; 0,07 moles.

Acetilendicarboxilato de dimetilo: 10,41 g; 0,07 moles.

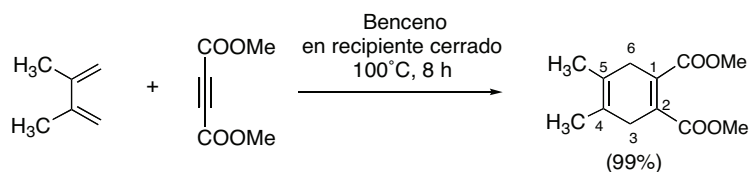
Tiempo de reacción: 12 horas.

Rendimiento: 14,70 g (96%) como aceite.

IR (NaCl) ν : 2953; 1726 (CO); 1261 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 5,34 (s, 1H, H-5); 3,72 (s, 6H, OCH₃); 2,94 (s, 2H, H-3); 2,84 (d, 2H, J = 1,5 Hz; H-6); 1,66 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 169,3 (CO); 167,8 (CO); 140,4 (C-1); 129,7 (C-2); 129,1 (C-4); 120,0 (C-5); 52,3 (2 x OCH₃); 32,7 (C-6); 27,2 (C-3), 20,6 (CH₃) ppm.

4,5-Dimetil-1,4-ciclohexadieno-1,2-dicarboxilato de dimetilo.*Datos de la reacción:*

2,3-Dimetil-1,3-butadieno: 12,0 g; 0,146 moles

Acetilendicarboxilato de dimetilo: 20,7 g; 0.14 moles.

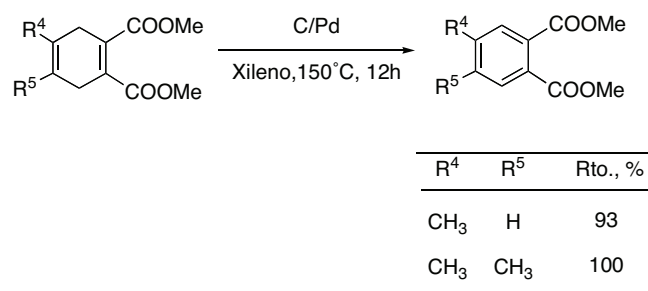
Tiempo de reacción: 8 horas.

Rendimiento: 32,2 g (99%) como un sólido blanco.

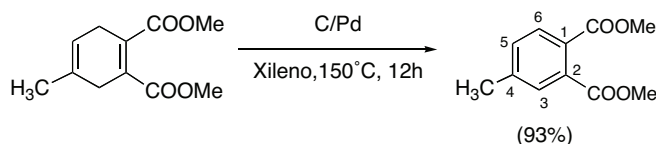
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 3,78 (s, 6H, 2 x OCH_3); 2,92 (s, 2H, H-3, 6); 1,66 (s, 6H, 2 x CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 168,7 (2 x $\text{C}=\text{O}$); 140,7 (C-1, 2); 130,4 (C-4, 5); 52,9 (2 x OCH_3); 28,0 (C-3, 6); 20,0 (2 x CH_3) ppm.

b) Procedimiento general para la aromatización de derivados de ciclohexa-1,4-dieno-1,2-dicarboxilato de metilo.



Sobre una suspensión de C/Pd (1,00-16,32 g) en xileno (30-60 ml) se añade otra suspensión del ciclohexadieno-1,2-dicarboxilato de metilo correspondiente (0,013-0,144 moles) y se agita a reflujo a 150 °C durante 12 horas. Pasado este tiempo, la reacción se deja enfriar y a continuación se filtra a vacío sobre 40 g de celite para eliminar el C/Pd y se lava con acetona. Posteriormente, se elimina el disolvente bajo presión reducida obteniéndose así los compuestos deshidrogenados.

4-Metil-1,2-bencenodicarboxilato de dimetilo.

Datos de la reacción:

4-Metil-1,4-ciclohexadieno-1,2-dicarboxilato de dimetilo: 14,69 g; 0,070 moles.

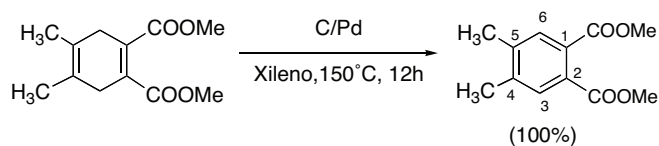
C/Pd: 6,60 g en 30 ml de xileno.

Rendimiento: 13,56 g (93%) como un sólido blanco.

IR (NaCl) ν : 2953; 1727 (CO); 1292 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,58 (d, 1H, $J = 10$ Hz, H-6); 7,23 (d, 1H, $J = 10$ Hz, H-5); 7,39 (s, 1H, H-3); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 2,31 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 169,1 (CO); 168,2 (CO); 142,6 (C-2); 132,9 (C-1); 131,9 (C-3); 129,6 (C-6); 129,6 (C-4); 128,6 (C-5); 53,1 (OCH_3); 53,0 (OCH_3); 21,8 (CH_3) ppm.

4,5-Dimetil-1,2-bencenodicarboxilato de dimetilo.

Datos de la reacción:

4,5-Dimetil-1,4-ciclohexadieno-1,2-dicarboxilato de dimetilo: 32,26 g; 0,144 moles.

C/Pd: 16,3 g en 60 ml de xileno.

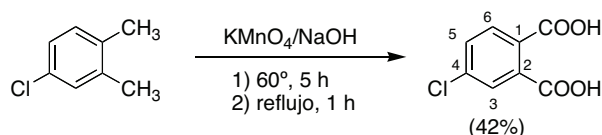
Rendimiento: 31,87 g (100%) como un sólido blanco.

Pf: 42-44 °C

IR (NaCl) ν : 2952; 1726 (CO); 1303 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,46 (s, 2H, H-3, 6); 3,86 (s, 6H, OCH_3); 2,27 (s, 6H, 2 x CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 168,1 (2 x CO); 140,5 (C-1, 2); 129,8 (C-3, 6); 129,0 (C-4, 5); 52,4 (2 x OCH_3); 19,5 (2 x CH_3) ppm.

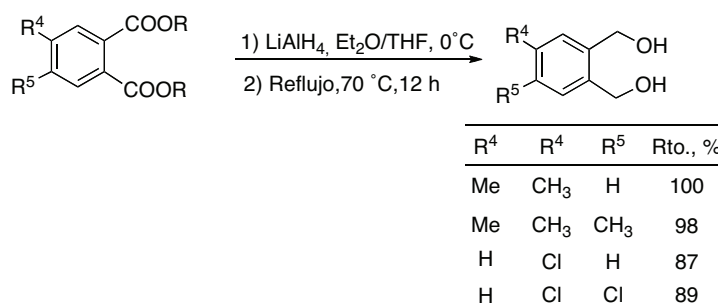
c) Obtención del ácido 4-cloroftálico.

Sobre una disolución de KMnO_4 (6,18 g; 0,039 moles) y NaOH (0,29 g; 7,2 mmoles) en 100 ml de H_2O se agrega el 4-cloro-1,2-dimetilbenceno (1 g; 7,1 mmoles) y se deja reaccionar durante 5 horas a la temperatura de 60 °C. Transcurrido este tiempo se añaden 0,48 g (3,0 mmoles) de KMnO_4 y se deja a reflujo durante una hora. El crudo de reacción se filtra a vacío y posteriormente se evapora el agua y el sólido blanco resultante se disuelve en acetona y se filtra. El líquido, seguidamente, se evapora a presión reducida proporcionando 0,60 g (42 %) del compuesto deseado.

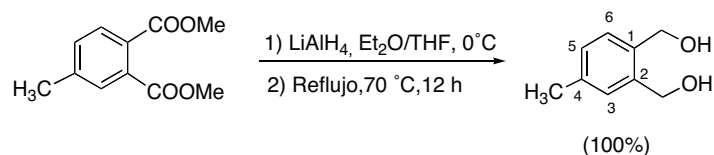
^1H -RMN (acetona- d_6 , 250 MHz) δ : 7,86-7,66 (m, 3H, H-Ar) ppm.

^{13}C -RMN (acetona- d_6 , 63 MHz) δ : 167,4; 167,3; 136,9; 135,4; 131,28; 131,24; 131,17; 128,9 ppm.

d) Procedimiento general para la reducción de grupos éster y ácido carboxílico con hidruro de litio y aluminio.



En un matraz de dos bocas de fondo redondo equipado con un refrigerante se introduce una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,025-0,12 moles) en éter etílico anhidro (20-30 ml), bajo atmósfera inerte. El matraz se sumerge en un baño de hielo y se añade gota a gota, con un embudo de adición, una disolución del diéster adecuado (0,012-0,060 moles) en THF anhidro (10-20 mL) durante un periodo de 10 minutos, tras los cuales la reacción se pone a reflujo (80 °C) durante 12 horas. Pasado este tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade gota a gota acetato de etilo hasta destruir el hidruro excedente, momento en que la reacción deja de desprender hidrógeno. Finalmente se añade agua, se basifica con hidróxido sódico 1N y se agita durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se filtra y el sólido se lava dos veces con 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Los líquidos filtrados se decantan saturando la fase acuosa con solución de cloruro sódico y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida, obteniéndose los correspondientes dioles.

4-Metil-1,2-bencenodimetanol.

Datos de la reacción:

4-Metil-1,2-bencenodicarboxilato de dimetilo: 2,50 g; 0,012 moles en 10 ml de THF anhidro.

LiAlH₄: 0,95 g; 0,025 moles en 30 ml de éter etílico anhidro.

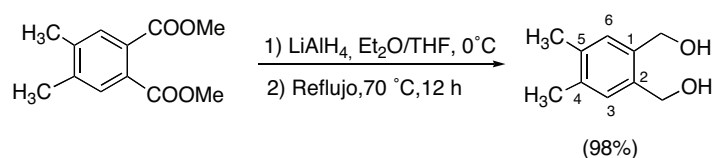
Rendimiento: 1,79 g (100%) como un sólido blanco.

Pf: 43-45 °C

IR (NaCl) v: 3330 (OH); 2922; 1006 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 7,25-7,12 (m, 3H, H-3, 5, 6); 4,62 (s, 4H, 2 x CH₂); 2,36 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 139,6 (C-2); 138,5 (C-1); 136,7 (C-4); 130,7 (C-3); 130,0 (C-5); 129,2 (C-6); 64,1 (CH₂); 63,88 (CH₂); 21,4 (CH₃) ppm.

4,5-Dimetil-1,2-bencenodimetanol.*Datos de la reacción:*

4,5-Dimetil-1,2-bencenodicarboxilato de dimetilo: 6,00 g; 0,027 moles en 20 ml de THF.

LiAlH₄: 2,00 g (0,053 moles) en 50 ml de éter etílico seco.

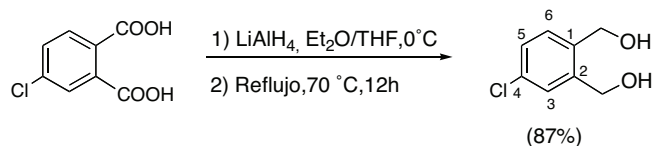
Rendimiento: 4,38 g (98%) como un sólido blanco.

Pf: 64-66 °C

IR (NaCl) ν : 3352 (OH); 2921; 1230; 1019 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7,15 (s, 2H, H-3, 6); 4,71 (s, 4H, 2 x CH₂); 2,29 (s, 6H, 2 x CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 137,9 (C-1, 2); 137,7 (C-4, 5); 132,3 (C-6, 3); 64,8 (2 x CH₂); 20,3 (2 x CH₃) ppm.

4-Cloro-1,2-bencenodimetanol.*Datos de la reacción:*

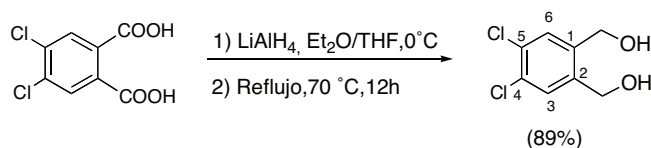
Acido 4-cloro-1,2-bencenodicarboxílico: 4,21 g; 0,021 moles en 15 ml de THF.

LiAlH₄: 1,59 g (0,042 moles) en 50 ml de éter etílico seco.

Rendimiento: 3,15 g (87%) como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 250MHz) δ: 7,40 (s, 1H); 7,32 (s, 2H); 4,74 (s, 4H, 2 x CH₂) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63MHz) δ: 141,2; 137,6; 134,2; 131,1; 129,5; 128,5; 63,2; 63,1 ppm.

4,5-Dicloro-1,2-bencenodimetanol.

Datos de la reacción:

Acido 4,5-Dicloro-1,2-bencenodicarboxílico: 5,00 g; 0,021 moles en 15 ml de THF.

LiAlH_4 : 1,59 g (0,042 moles) en 50 ml de éter etílico seco.

Rendimiento: 3,85 g (89%) como un sólido blanco.

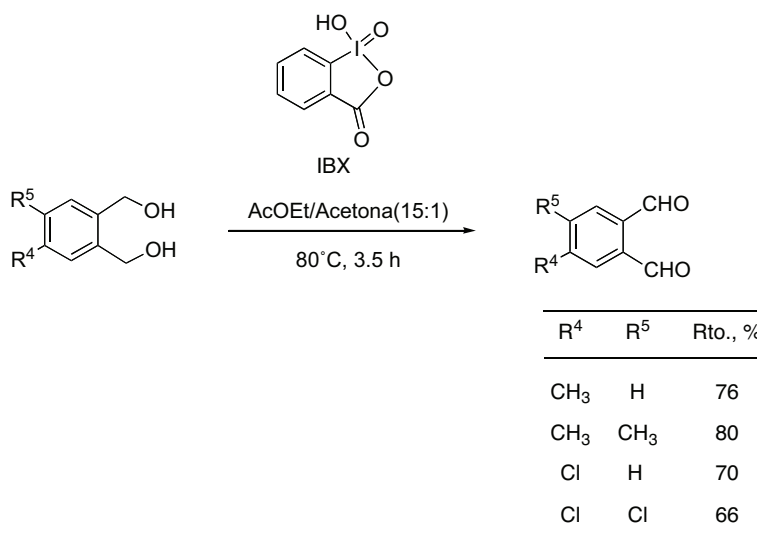
Pf: $115\text{--}117^\circ\text{C}$

IR (KBr) ν : 3330 (OH); 2924; 1001 cm^{-1} .

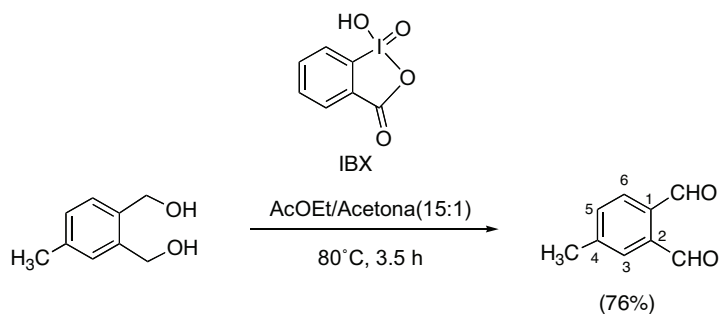
^1H -RMN (acetona- d_6 , 250MHz) δ : 7,62 (s, 2H, H-3, 6); 4,66 (s, 4H, 2 x CH_2) ppm.

^{13}C -RMN (acetona- d_6 , 63MHz) δ : 141,6 (C-1, 2); 131,0 (C-3, 6); 128,8 (C-4, 5); 61,4 (2 x CH_2) ppm.

e) Procedimiento general para la oxidación de derivados de benceno-1,2-dimetanol con ácido 2-iodoxibenzoico (IBX).



Sobre una suspensión de IBX (5,4 mmol) en acetato de etilo (75 ml) se añade el diol correspondiente (1,8 mmol) disuelto en acetona (5 ml) y se mantiene a reflujo (80 °C) durante tres horas y media. Transcurrido este tiempo, se enfría en baño de hielo y se filtra a vacío lavando el precipitado con acetona fría (2 x 5 ml). Los filtrados orgánicos se evaporan a presión reducida y se purifican por destilación a 100 °C (7 torr), obteniéndose el dialdehído deseado con un rendimiento del 66-80%.

4-Metilbenceno-1,2-dicarbaldehído.*Datos de la reacción:*

4-Metil-1,2-bencenodimetanol: 0,30 g (1,97 mmol) en 5 ml de acetona.

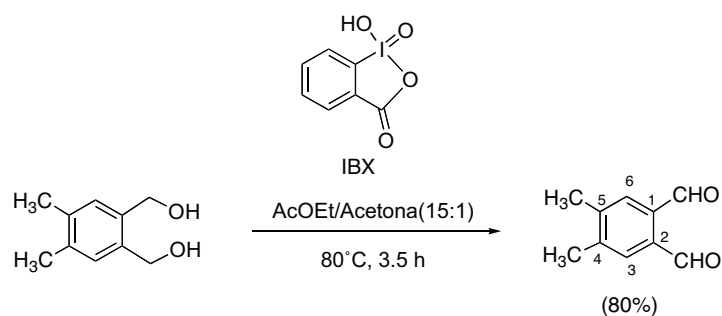
IBX: 1,66 g (5,9 mmol; 3 eq) en 75 ml de acetato de etilo.

Rendimiento: 0,22 g (76%) como un aceite marrón.

IR (NaCl) ν : 1690 (CHO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 10,36 (s, 1H, CHO); 10,27 (s, 1H, CHO); 7,69 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-6); 7,37 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-5); 7,58 (s, 1H, H-3); 2,32 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 192,9 (CHO); 192,4 (CHO); 145,4 (C-2); 136,8 (C-1); 134,6 (C-4); 134,4 (C-5); 132,1 (C-3); 131,8 (C-6); 22,0 (CH_3) ppm.

4,5-Dimetilbenceno-1,2-diacarbaldehído.*Datos de la reacción:*

4,5-Dimetil-1,2-bencenodimetanol: 0,30 g en 5 ml de acetona.

IBX: 1,51 g (5,4 mmol; 3eq) en 75 ml de acetato de etilo.

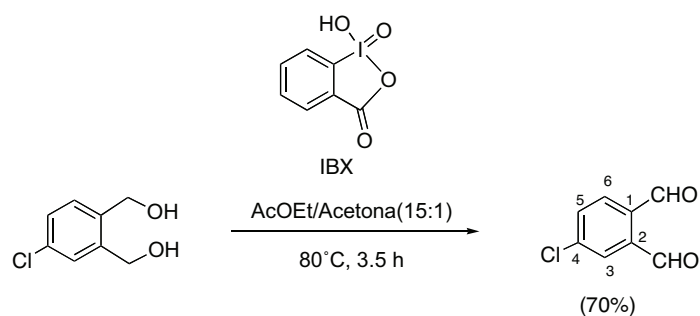
Rendimiento: 0,22 g (80%) como sólido amarillo.

Pf: 59-61 °C (éter etílico)

IR (NaCl) ν : 2922; 1689 (CHO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 10,52 (s, 2H, 2 x CHO); 7,77 (s, 2H, H-3, 6); 2,44 (s, 6H, 2 x CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 192,8 (2 x CHO); 134,2 (C-4, 5); 132,9 (C-3, 6); 130,8 (C-1, 2); 20,4 (2 x CH_3) ppm.

4-Clorobenceno-1,2-diacarbaldehído.*Datos de la reacción:*

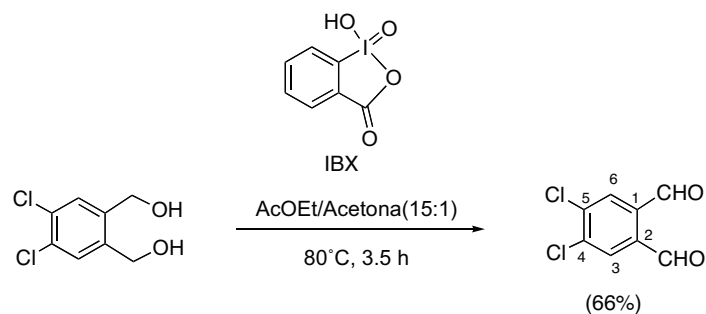
4-Cloro-1,2-bencenodimetanol: 0,31 g (1,8 mmol) en 5 ml de acetona.

IBX: 1,51 g (5,4 mmol; 3 eq) en 75 ml de acetato de etilo.

Rendimiento: 0,21 g (70%) como un sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 10,46 (s, 1H, CHO); 10,38 (s, 1H, CHO);

7,98-7,94 (m, 2H, H-3, 6); 7,98-7,94 (dd, 1H, $J = 8,2$ y $2,0$ Hz; H-5) ppm.

4,5-Diclorobenceno-1,2-diacarbaldehído.*Datos de la reacción:*

4,5-Dicloro-1,2-bencenodimetanol: 0,37g (1,8 mmol) en 5 ml de acetona.

IBX: 1,51g (5,4 mmol; 3 eq) en 75 ml de acetato de etilo.

Rendimiento: 0,24 g (66%) como un sólido amarillo.

Pf: 106-108 °C

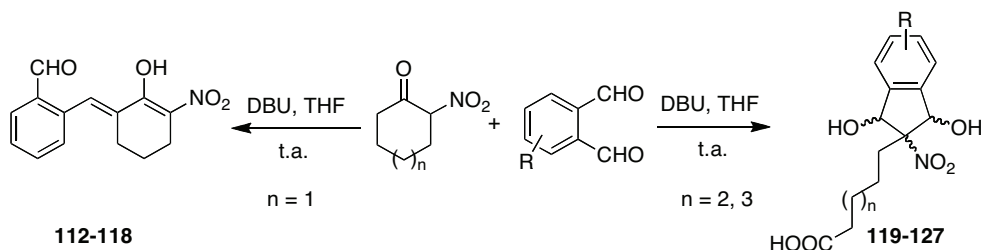
IR (NaCl) ν : 1688 (CHO) cm^{-1}

^1H -RMN (Acetona d_6 , 250 MHz) δ : 10,48 (s, 2H, 2 x CHO); 8,07 (s, 2H, H-3, 6) ppm.

^{13}C -RMN (Acetona d_6 , 63 MHz) δ : 190,2 (2 x CHO); 139,3 (C-4, 5); 135,5 (C-1, 2) 133,4 (C-3, 6) ppm.

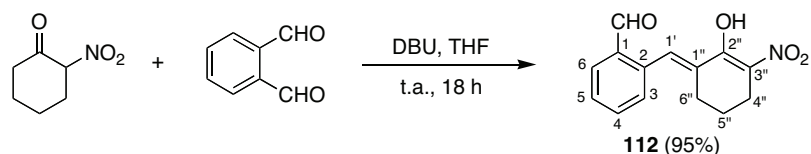
6.9.2. Reacciones entre 2-nitrocicloalcanonas y ftalaldehídos

a) Con DBU como base: Procedimiento general



Sobre una solución de 2-nitrocicloalcanona (0,02-0,33 g) en tetrahidrofurano anhidro (3-7 ml) se añade DBU (0,03-0,40 ml; 1,3 eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos en atmósfera inerte. Se adiciona entonces el aldehído aromático correspondiente (2 eq) disuelto en tetrahidrofurano anhidro y la agitación continúa a temperatura ambiente durante 4,5-24 h. Transcurrido este tiempo se neutraliza con solución de clorhídrico 2 N, se evapora el solvente y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

(E)-2-[(2-Hidroxi-3-nitrociclohex-2-en-1-iliden)metil]benzaldehído (112).



Datos de la reacción:

2-Nitrociclohexanona: 0,14 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml en 7 ml de THF.

Ftalaldehído: 0,25 g; 1,9 mmol.

Tiempo de reacción: 18 horas.

Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta acetato de etilo.

Rendimiento: 0,23 g (93 %) de **112**, como aceite amarillo.

IR (NaCl) ν : 3972; 1695 (CO); 1574 y 1355 (NO₂); 1224 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 14,07 (s, 1H, OH); 10,21 (s, 1H, CHO); 8,19 (s, 1H, H-1'); 7,97 (dd, 1H, $J = 7,5$ y 1,3 Hz, H-6); 7,67 (td, 1H, $J = 7,5$ y 1,4 Hz, H-4); 7,57 (td, 1H, $J = 7,5$ y 1,2 Hz, H-5); 7,36 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-3); 2,79 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz, H-4''); 2,54-2,49 (m, 2H, H-6''); 1,80 (q, 2H, $J = 6,3$ Hz, H-5'') ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 191,7 (CHO); 163,7 (C-2''); 137,7 (C-2); 134,0 (C-1); 133,5 (C-4); 133,5 (C-1'); 132,3 (C-1''); 131,3 (C-6); 130,1 (C-3); 128,8 (C-5); 126,0 (C-3''); 26,1 (C-6''); 24,5 (C-4''); 21,3 (C-5'') ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₄ H ₁₃ NO ₄ , M = 259:	C-64,86	H-5,02	N-5,40
-Encontrado:	C-64,90	H-4,72	N-5,24

(*E*)-4,5-Dicloro-2-[(2-hidroxi-3-nitrociclohex-2-en-1-iliden)metil]-benzaldehído (113).



Datos de la reacción:

2-Nitrociclohexanona: 0,04 g; 0,29 mmol.

DBU: 0,06 ml en 4 ml de THF.

4,5-Diclorobenceno-1,2-dicarbaldehído: 0,12 g; 0,59 mmol.

Tiempo de reacción: 4,5 horas.

Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta acetato de etilo.

Rendimiento: 0,07 g (82 %) de **113**, como aceite amarillo.

IR (NaCl) ν : 3344; 1767 (CO); 1557 y 1350 (NO₂); 1223 cm⁻¹.

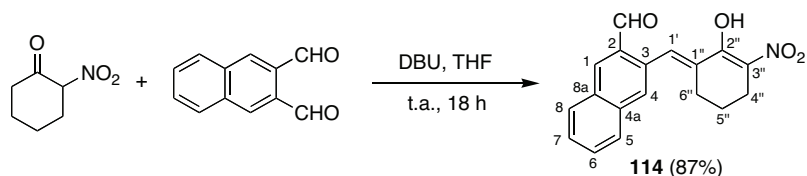
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 13,84 (s, 1H, OH); 10,11 (s, 1H, CHO); 8,04 (s, 1H, H-1'); 7,66 (s, 1H, H-6); 7,46 (s, 1H, H-3); 2,81 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz, H-4''); 2,54-2,47 (m, 2H, H-6''); 1,83 (q, 2H, *J* = 6,3 Hz, H-5'') ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 188,4 (CHO); 161,5 (C-2''); 137,4 (C-2); 136,2 (C-1); 133,2 (C-4); 132,5 (C-5); 131,2 (C-1''); 130,7 (C-6); 130,5 (C-3); 128,9 (C-1'); 124,6 (C-3''); 25,2 (C-6''); 23,3 (C-4''); 20,2 (C-5'') ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₄ H ₁₁ NO ₄ Cl ₂ , M = 328:	C-51,21	H-3,35	N-4,27
-Encontrado:	C-51,32	H-3,28	N-4,24

(E)-3-[(2-Hidroxi-3-nitrociclohex-2-en-1-iliden)metil]naftaleno-2-carbaldehído (114).



Datos de la reacción:

2-Nitrociclohexanona: 0,02 g; 0,14 mmol.

DBU: 0,03 ml en 3 ml de THF.

Naftaleno-2,3-dicarbaldehído: 0,05 g; 0,27 mmol.

Tiempo de reacción: 18 horas.

Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano, seguido de acetato de etilo.

Rendimiento: 0,04 g (87 %) de **114**, como aceite amarillo.

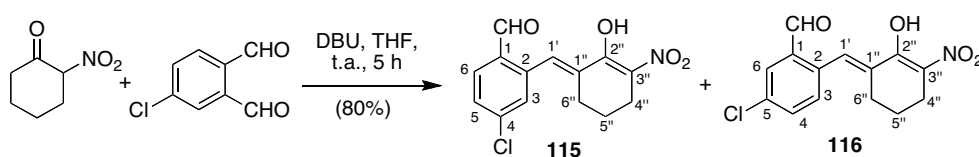
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 14,23 (s, 1H, OH); 10,27 (s, 1H, CHO); 8,42 (s, 1H, H-1'); 8,36 (s, 1H, H-1); 8,07 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-8); 7,93 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-5); 7,82-7,58 (m, 3H, H-4, 6, 7); 2,78 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz, H-4''); 2,64 (td, 2H, $J = 8,4$ y 1,7 Hz, H-6''); 1,79 (q, 2H, $J = 6,2$ Hz, H-5'') ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 192,2 (CHO); 164,6 (C-2''); 136,4 (C-8a); 134,8 (C-1''); 134,6 (C-8); 132,3 (C-6); 132,1 (C-1); 131,9 (C-2); 130,9 (C-4a); 130,1 (C-3); 129,8 (C-5); 129,3 (C-7); 128,0 (C-4); 127,8 (C-1'); 125,7 (C-3''); 26,1 (C-6''); 24,5 (C-4''); 21,3 (C-5'') ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$, $M = 109$:	C-69,90	H-4,85	N-4,53
-Encontrado:	C-69,53	H-4,52	N-4,41

(E)-4-Cloro-2-[(2-hidroxi-3-nitrociclohex-2-en-1-iliden)metil]-benzaldehído (115) y (E)-5-Cloro-2-[(2-hidroxi-3-nitro-ciclohex-2-en-1-iliden)metil]benzaldehído (116).



Datos de la reacción:

2-Nitrociclohexanona: 0,14 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml en 7 ml de THF.

4-Clorobenceno-1,2-dicarbaldehído: 0,32 g; 1,92 mmol.

Tiempo de reacción: 5 horas.

Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta acetato de etilo.

Rendimiento: 0,22 g de (80 %) **115** y **116**, como mezcla de isómeros en relación 1:1, en forma de pasta amarilla.

IR (NaCl) ν : 3367; 1765 (CO); 1563 y 1354 (NO₂); 1122 cm⁻¹.

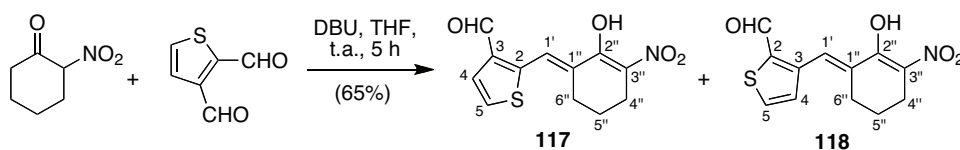
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 13,95 (s, 1H, OH); 13,91 (s, 1H, OH); 10,18 (s, 1H, CHO); 10,14 (s, 1H, CHO); 8,08 (s, 1H, H-1'); 7,98-7,82 (m, H, H-Ar); 7,73-7,46 (m, H, H-Ar); 7,34-7,30 (m, H, H-Ar); 2,83 (t, 4H, J = 6,2 Hz, H-4''); 2,74-2,65 (m, 2H, H-6''); 2,57-2,45 (m, 2H, H-6''); 2,10-1,93 (m, 2H, H-5''); 1,89-1,73 (m, 2H, H-5'') ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 191,2 (CHO); 191,0 (CHO); 163,7 (C-2''); 163,5 (C-2''); 140,6 (C-); 139,8 (C-); 136,6 (C-); 135,6 (C-); 135,5 (C-4); 134,0 (C-4); 132,8 (C-5); 132,2 (C-1''); 132,0 (C-6); 130,9 (C-3); 130,4 (C-1'); 129,4 (C-3''); 126,9 (C-3''); 126,7 (C-3''); 124,0 (C-3''); 123,2 (C-3''); 30,1 (C-6''); 26,5 (C-6''); 25,9 (C-4''); 24,8 (C-4''); 23,3 (C-5''); 21,6 (C-5'') ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₄ H ₁₂ NO ₄ Cl, M = 293:	C-57,24	H-4,08	N-4,77
-Encontrado:	C-57,00	H-3,91	N-4,73

(E)-2-[(2-Hidroxi-3-nitrociclohex-2-en-1-iliden)metil]tiofeno-3-carbaldehído (117) y (E)-3-[(2-Hidroxi-3-nitrociclohex-2-en-1-iliden)metil]tiofeno-2-carbaldehído (118).



Datos de la reacción:

2-Nitrociclohexanona: 0,14 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml en 5 ml de THF.

Tiofeno-2,3-dicarbaldehído: 0,27 g; 1,90 mmol.

Tiempo de reacción: 18 horas.

Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,15 g (65 %) de **117** y **118**; como mezcla de isómeros en relación 1,3:1; en forma de aceite amarillo.

Datos de los compuestos 117 y 118:

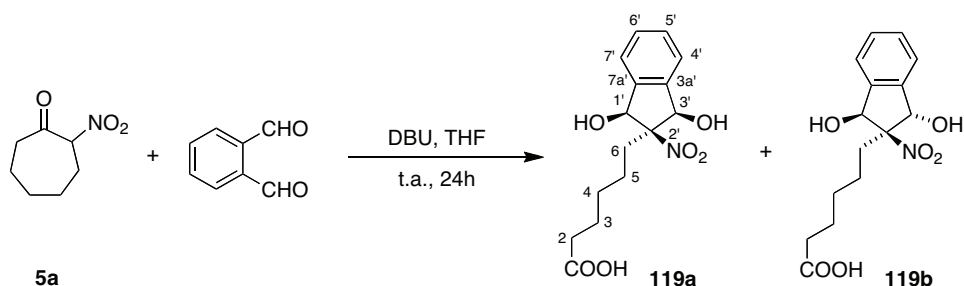
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 14,08 (s, 1H, OH \mathbf{b}); 13,95 (s, 1H, OH \mathbf{a}); 10,25 (s, 1H, CHOb); 10,08 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz, CHO \mathbf{a}); 8,59 (sa, 1H, H-1' \mathbf{b}); 8,05 (sa, 1H, H-1' \mathbf{a}); 7,79-7,66 (m, 2H, H-4 \mathbf{b} ; 5 \mathbf{b}); 7,59 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, H-4 \mathbf{a}); 7,53 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, H-5 \mathbf{a}); 2,84-2,74 (m, 4H, H-4'' \mathbf{a} ; 4'' \mathbf{b}); 2,69-2,63 (m, 4H, H-6'' \mathbf{a} ; 6'' \mathbf{b}); 1,97-1,79 (m, 4H, H-5'' \mathbf{a} ; 5'' \mathbf{b}) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 184,2 (CHOb); 182,1 (CHO \mathbf{a}); 163,4 (C-2'' \mathbf{b}); 163,0 (C-2'' \mathbf{a}); 147,3 (C-3 \mathbf{b}); 147,1 (C-2 \mathbf{a}); 143,5 (C-1'' \mathbf{a}); 143,4 (C-1'' \mathbf{b}); 134,3 (C-3 \mathbf{a}); 133,5 (C-2 \mathbf{b}); 131,8 (C-5 \mathbf{b}); 129,8 (C-5 \mathbf{a}); 128,8 (C-1' \mathbf{b}); 128,6 (C-4 \mathbf{a}); 126,7 (C-4 \mathbf{b}); 126,2 (C-1' \mathbf{a}); 124,4 (C-3'' \mathbf{a}); 123,8 (C-3'' \mathbf{b}); 27,0 (C-6'' \mathbf{b}); 26,7 (C-6'' \mathbf{a}); 24,2 (C-4'' \mathbf{a}); 24,0 (C-4'' \mathbf{b}); 21,2 (C-5'' \mathbf{a}); 20,9 (C-5'' \mathbf{b}) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$, $M = 249$:	C-57,83	H-4,42	N-5,62
-Encontrado:	C-57,51	H-4,35	N-5,57

Ácido (±)-(1'S*,2's*,3'R*) y (±)-(1'S*,3'S*)-6-(1',3'-dihidroxi-2'-nitro-2'-indanil)hexanoico (119).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml en 5 ml de THF.

Ftalaldehído: 0,25 g; 1,90 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 0,22 g (81 %) de **119**, como mezcla de diastereoisómeros (4:1) en forma de un sólido blanco.

Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano. Acetato de etilo.

Datos de 119a:

Pf: 102-103 °C

IR (KBr) ν : 3397 (OH); 1702 (CO), 1534 y 1353 (NO₂) cm⁻¹.

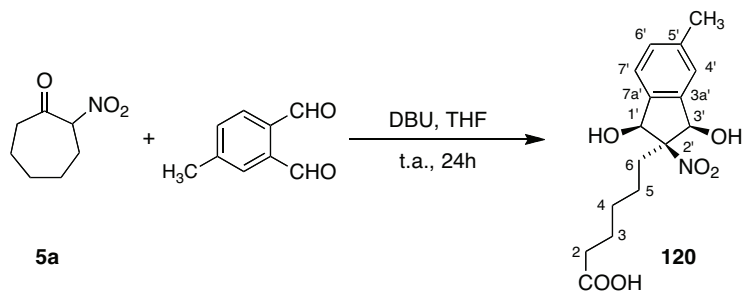
¹H-RMN (acetona-d₆, 250 MHz) δ : 7,44-7,34 (m, 4H, H-Ar); 5,69 (s, 2H, H-1' 3'); 2,17-2,25 (m, 4H, H-2, 6); 1,44-1,56 (m, 2H, H-3); 1,14-1,33 (m, 4H, H-4, 5) ppm.

^{13}C -RMN (acetona- d_6 , 63 MHz) δ : 174,2 (C-1); 140,9 (C-3'a, 7'a); 129,0 (C-5', 6'); 123,8 (C-4', 7'); 105,8 (C-2'); 77,1 (C-1', 3'); 33,5 (C-6); 29,8 (C-2); 29,4 (C-5); 24,7 (C-3); 24,3 (C-4) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_6$, $M = 285$:	C-63,16	H-6,66	N-4,91
-Encontrado:	C-63,00	H-6,58	N-4,85

Ácido (±)-(1'S*,2'S*,3'R*)-6-(1',3'-dihidroxi-5'-metil-2'-nitroindan-2'-il)hexanoico (120).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5a**): 0,30 g; 1,9 mmol.

DBU: 0,42 ml en 5 ml de THF.

4-Metilbenceno-1,2-dicarbaldéido: 0,61 g; 3,80 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

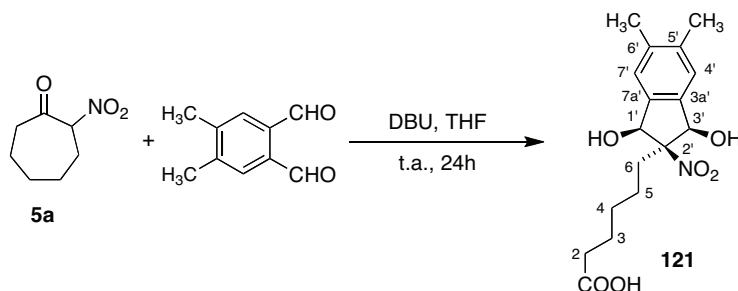
Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano. Acetato de etilo.

Rendimiento: 0,28 g (96 %) de **120**, en forma de un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,40 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-7); 7,31-7,29 (m, 1H, H-4); 7,22 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-4); 5,26 y 5,23 (2 s, 2H, H-1', H-3'); 2,69-2,60 (m, 4H, H-2, 6); 2,40 (s, 3H, CH_3); 2,42-2,28 (m, 2H, H-3); 1,95-1,60 (m, 2H, H-3); 1,27-1,30 (m, 2H, H-4, 5) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 174,6 (C-1); 141,6 (C-3'a); 141,2 (C-7'a); 132,0 (C-5'); 126,5 (C-6'); 138,6 (C-4'); 137,7 (C-7'); 105,8 (C-2'); 77,3 (C-1'); 81,5 (C-3'); 33,3 (C-6); 27,9 (C-2); 26,2 (C-5); 22,2 (C-3); 21,8 (C-4); 21,8 (CH_3) ppm.

Acido (±)-(1'S*,2's*,3'R*)-6-(1',3'-dihidroxi-5',6'-dimetil-2'-nitroindan-2'-il)hexanoico (121).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5a**): 0,33 g; 1,9 mmol.

DBU: 0,42 ml en 5 ml de THF.

4,5-Dimetilbenceno-1,2-dicarbaldehído: 0,61 g; 3,80 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano y después acetato de etilo.

Rendimiento: 0,28 g (44 %) de **121**, en forma de un sólido blanco.

Pf: 105-107 °C

IR (KBr) ν : 3390 (OH), 1702 (CO), 1534 y 1353 (NO₂)

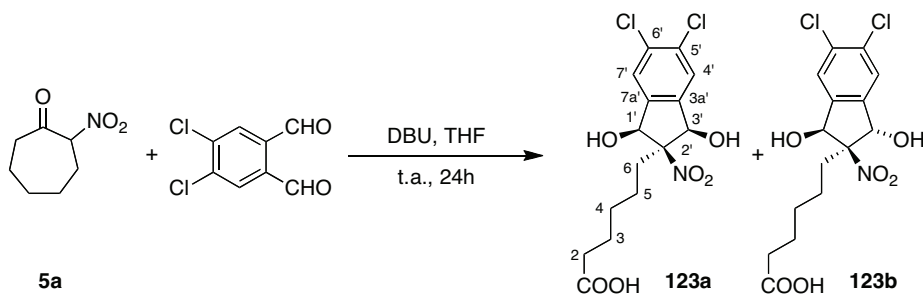
¹H-RMN (Acetona-*d*₆, 250 MHz) δ : 7,17 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz, H-7, 4); 5,59 (s, 2H, H-1', 3'); 2,29 (s, 6H, 2 x CH₃); 2,15-2,27 (m, 4H, H-2, 6); 1,50-1,56 (m, 2H, H-3); 1,27-1,30 (m, 4H, H-4, 5) ppm.

¹³C-RMN (Acetona-*d*₆, 63 MHz) δ : 174,1 (C-1); 138,6 (C-3'a, C-7'a); 137,5 (C-5'; C-6'); 124,8 (C-4'; C-7'); 105,8 (C-2'); 77,2 (C-1'; C-3'); 33,4 (C-6); 29,7 (C-2); 29,5 (C-5); 24,6 (C-3); 24,2 (C-4); 19,5 (2 x CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para C ₁₇ NO ₆ H ₂₃ , M=338:	C-60,35	H-6,80	N-4,44
Encontrado:	C-59,95	H-6,89	N-4,22

Ácido (±)-(1'S*,2'S*,3'R*) y (±)-(1'S*,3'S*)-6-(1',3'-dihidroxi-5',6'-dicloro-2'-nitroindan-2'-il)hexanoico (123).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml en 7 ml de THF.

4,5-Diclorobenceno-1,2-dicarbaldehído: 0,38 g; 1,90 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

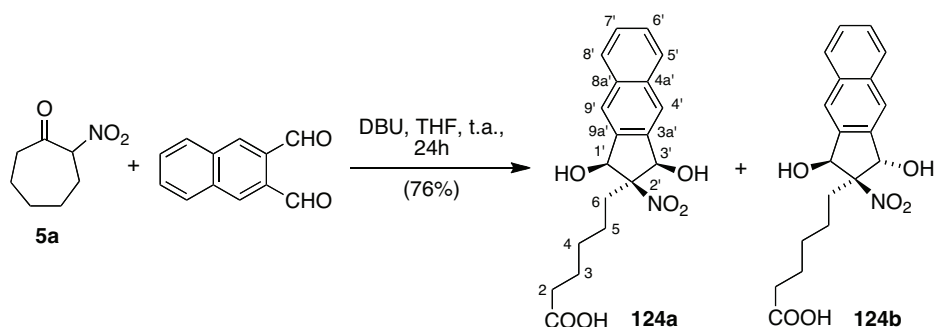
Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano y después acetato de etilo.

Rendimiento: 0,28 g (78 %) de **123**, como mezcla de isómeros en relación 1:1, en forma de un aceite.

^1H -RMN (acetona- d_6 , 250 MHz) δ : 7,49 (s, 2H, H-7, 4); 7,49 (s, 2H, H-7, 4); 5,49 (s, 2H, H-1', 3'); 5,47 (s, 2H, H-1', 3'); 2,90-1,60 (m, 10 H, H-2-6) ppm.

^{13}C -RMN (acetona- d_6 , 63 MHz) δ : 178,9 (C-1); 178,8 (C-1); 140,8 (C-3'a; C-7'a); 140,0 (C-3'a; C-7'a); 138,3 (C-5'; C-6'); 137,0 (C-5'; C-6'); 127,5 (C-4'; C-7'); 126,7 (C-4'; C-7'); 102,9 (C-2'); 100,9 (C-2'); 77,3 (C-1'; C-3'); 76,0 (C-1'; C-3'); 33,5 (C-6); 32,1 (C-2); 29,6 (C-5); 28,8 (C-3); 24,0 (C-4) ppm.

Ácido (±)-(1'S*,2'S*,3'R*) y (±)-(1'S*,3'S*)-6-(1,3-dihidroxi-2-nitro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il)hexanoico (124).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5a**): 0,02 g; 0,13 mmol.

DBU: 0,03 ml en 3 ml de THF.

Naftaleno-2,3-dicarbaldehído: 0,05 g; 0,27 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano y después acetato de etilo.

Rendimiento: 0,04 g (76 %) de **124**, como mezcla de diastereoisómeros (3:1) en forma de un aceite incoloro.

Datos del compuesto 124a:

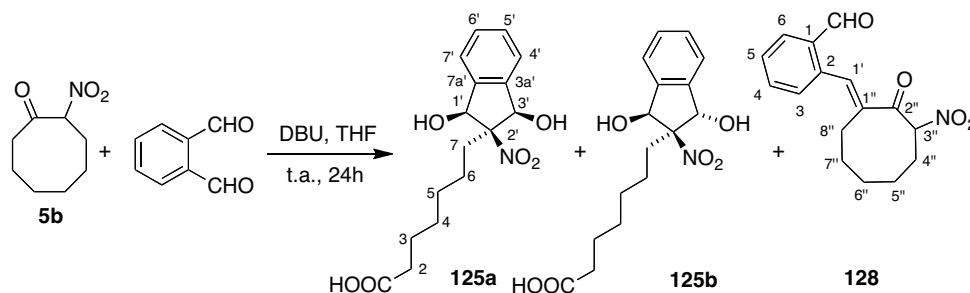
^1H -RMN (acetona- d_6 , 500 MHz) δ : 7,91 (dd, 2H, $J = 6,0$ y $3,2$ Hz, H-Ar); 7,85 (s, 2H, H-4', 9'); 7,49 (dd, 2H, $J = 6,3$ y $3,2$ Hz, H-Ar); 5,78 (s, 2H, H-1', 3'); 2,20-2,14 (m, 4H, H-2, 6); 1,48-1,42 (m, 2H, H-3); 1,32-1,20 (m, 4H, H-4, 5) ppm.

^{13}C -RMN (acetona- d_6 , 125 MHz) δ : 179,1 (C-1); 138,8 (C-3'a, 9'a); 134,4 (C-4'a, 8'a); 128,1; 126,0; 122,2; 105,1 (C-2'); 76,7 (C-1', 3'); 33,7 (C-6); 29,7 (C-2); 28,8 (C-5); 24,5 (C-3); 24,0 (C-4) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_6$, $M = 359$:	C-63,50	H-5,85	N-3,90
-Encontrado:	C-63,22	H-5,90	N-3,83

Ácido (\pm) -(1'S*,2'S*,3'R*) y (\pm) -(1'S*,3'S*)-7-(1,3-dihidroxi-2-nitro-2-indanil)heptanoico (125a,b) y (E)-2-[(3-nitro-2-oxociclooctiliden)metil]benzaldehído (128).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5b**): 0,33 g; 1,92 mmol.

DBU: 0,40 ml en 7 ml de THF.

Ftalaldehído: 0,50 g; 2,47 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 0,41 g (72 %) de **125**, como mezcla de diastereoisómeros 3:1, como un aceite amarillo y 0,11 g (20 %) de **128**, como sólido amarillo.

Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta acetato de etilo.

Datos de 125a (diastereoisómero aislado):

IR (NaCl) ν : 3415 (OH); 1722; 1711 (CO), 1536 y 1357 (NO_2) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,59-7,32 (m, 4H, H-Ar); 5,59 (s, 2H, H-1', 3'); 2,31 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-2); 2,19-2,10 (m, 2H, H-7); 1,59-1,54 (m, 2H, H-3); 1,37-1,12 (m, 6H, H-4, 5, 6) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 179,2 (C-1); 138,6 (C-3'a, 7'a); 129,4 (C-5', 6'); 123,7 (C-4', 7'); 104,1 (C-2'); 76,3 (C-1', 3'); 33,6 (C-2); 29,8 (C-7); 29,2 (C-5); 28,2 (C-4); 24,2 (C-3); 24,0 (C-6) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6$, $M = 299$:	C-64,21	H-7,02	N-4,68
-Encontrado:	C-63,98	H-6,89	N-4,60

Datos de 128:

IR (NaCl) ν : 2936 (OH); 1694 (CO), 1594; 1556 y 1357 (NO₂) cm⁻¹.

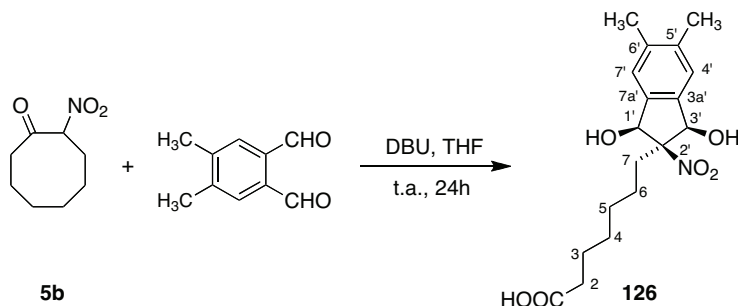
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 10,16 (s, 1H, CHO); 8,01 (s, 1H, H-1'); 7,96 (dd, 1H, $J = 7,5$ y $1,4$ Hz, H-6); 7,68 (td, 1H, $J = 7,4$ y $1,5$ Hz, H-4); 7,59 (td, 1H, $J = 7,5$ y $1,0$ Hz, H-5); 7,31 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, H-3); 5,91 (dd, 1H, $J = 10,3$ y $5,7$ Hz, H-3''); 2,75 (dt, 1H, $J = 14,9$ y $4,0$ Hz, H-8''); 2,53-2,30 (m, 3H, H-4'', 8''); 1,93-1,59 (m, 4H, H-5'', 6'', 7''); 1,53-1,25 (m, 2H, H-6'', 7'') ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 195,2 (C-2''); 191,9 (CHO); 139,8 (C-1''); 139,4 (C-1'); 137,7 (C-2); 134,5 (C-1); 134,3 (C-4); 132,1 (C-6); 129,7 (C-3); 129,4 (C-5); 90,2 (C-3''); 32,7 (C-4''); 29,5 (C-7''); 25,8 (C-6''); 25,6 (C-8''); 22,8 (C-5'') ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₆ H ₁₇ NO ₄ , M = 287:	C-66,89	H-5,92	N-4,87
-Encontrado:	C-66,71	H-5,58	N-4,56

Ácido (±)-(1'S*,2'S*,3'R*)-7-(1,3-dihidroxi-2-nitro-2-indanil)-heptanoico (126).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5b**): 0,33 g; 1,92 mmol.

DBU: 0,40 ml en 7 ml de THF.

4,5-Dimetilbenceno-1,2-dialdehído: 0,61 g; 3,80 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta acetato de etilo.

Rendimiento: 0,47 g (70 %) de **126**, como aceite amarillo.

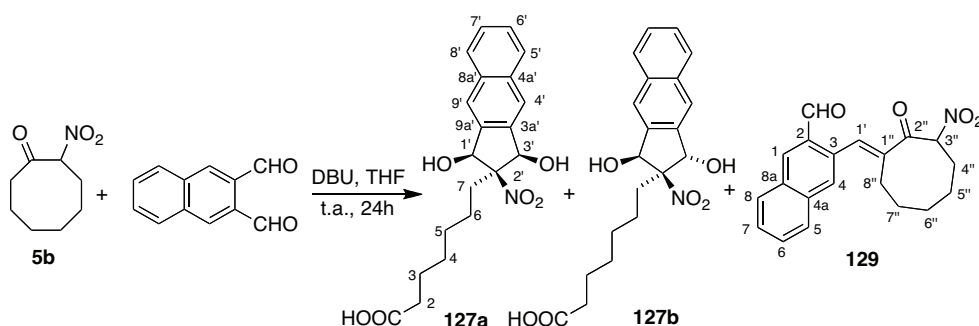
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,52 (s, 2H, H-Ar); 5,54 (s, 2H, H-1', 3'); 2,42-2,05 (m, 10H, H-2, 7, 2 x CH_3); 1,59-1,54 (m, 2H, H-3); 1,37-1,12 (m, 6H, H-4, 5, 6) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 179,2 (C-1); 137,0 (C-3'a, 7'a); 135,4 (C-5', 6'); 125,2 (C-4', 7'); 104,5 (C-2'); 76,9 (C-1', 3'); 34,1 (C-2); 30,3 (C-7); 29,5 (C-5); 28,8 (C-4); 25,9 (C-3); 24,7 (C-6); 20,4 (CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_6$, M = 351:	C-61,53	H-7,12	N-3,98
-Encontrado:	C-61,30	H-6,89	N-3,70

Ácido 7-(1,3-dihidroxi-2-nitro-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]naftalen-2-il)heptanoico (127) y (*E*)-3-[(3-nitro-2-oxociclooctiliden)metil]-naftaleno-2-carbaldehído (129).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5b**): 0,05 g; 0,27 mmol.

DBU: 0,06 ml en 5 ml de THF.

Naftaleno-2,3-dicarbaldehído: 0,10 g; 0,54 mmol.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta acetato de etilo.

Rendimiento: 0,06 g (65 %) de **127**, como mezcla de diastereoisómeros 3:1, como un aceite amarillo y 0,02 g (22 %) de **129**, como sólido amarillo.

Datos de 127a:

¹H-RMN (MeOD, 250 MHz) δ : 7,92 (dd, 2H, $J = 6,6$ y $3,3$ Hz, H-Ar); 7,85 (s, 2H, H-Ar); 7,49 (dd, 2H, $J = 6,2$ y $3,2$ Hz, H-Ar); 5,78 (s, 2H, H-1', 3'); 2,25-2,12 (m, 4H, H-2, 7); 1,54-1,48 (m, 2H, H-3); 1,31-1,23 (m, 6H, H-4, 5, 6) ppm.

¹³C-RMN (MeOD, 63 MHz) δ : 179,2 (C-1); 138,6 (C-9a, 13a); 129,4 (C-11, 12); 123,7 (C-10, 13); 104,1 (C-8); 76,3 (C-9, 14); 33,6 (C-2); 29,8 (C-7); 29,2 (C-5); 28,2 (C-4); 24,2 (C-3); 24,0 (C-6) ppm.

Análisis elemental (%):

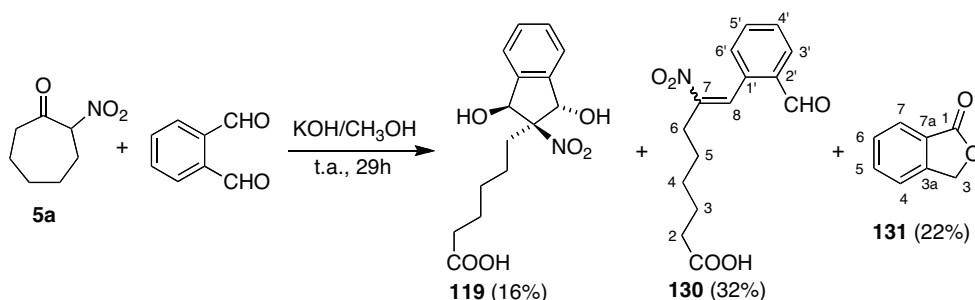
-Calculado para $C_{20}H_{23}NO_6$, $M = 373$:	C-64,34	H-6,16	N-3,75
-Encontrado:	C-64,30	H-6,20	N-3,62

Datos de 129:

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 10,18 (s, 1H, CHO); 8,51 (s, 1H, H-1'); 8,12 (s, 1H, H-1); 8,07 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-8); 7,93 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-5); 7,81-7,64 (m, 3H, H-4, 6, 7); 5,97 (m, 1H, H-3''); 2,91 (dt, 1H, $J = 14,8$ y 4,0 Hz, H-8''); 2,53-2,20 (m, 3H, H-4'', 8); 1,94-1,12 (m, 4H, H-5'', 6'', 7''); 0,98-0,75 (m, 2H, H-6'', 7'') ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $C_{16}H_{17}NO_4$, $M = 287$:	C-66,89	H-5,92	N-4,87
-Encontrado:	C-66,70	H-5,79	N-4,82

b) Con KOH como base.

Sobre una solución de 2-nitrocicloheptanona (**5a**) (0,50 g; 3,18 mmol) en KOH/CH₃OH al 5% (195 ml) se añade aldehído ftálico (0,64 g; 4,77 mmol) y se agita durante 29 h a temperatura ambiente. Se lava con diclorometano, la fase acuosa se acidifica con HCl 2 N y se vuelve a extraer con el mismo disolvente. La fase orgánica procedente de la extracción en medio ácido se evapora y se purifica en columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (9:1) y aumentando la polaridad con acetato de etilo. Se obtienen 0,16 g (16 %) de **119**, como mezcla de diastereoisómeros 4:1 como una pasta verde oscuro; 0,30 g (32 %) de **130**, como mezcla de diastereoisómeros 5:1 en forma de pasta amarilla y 0,093 g (22 %) de isobenzofuran-1(3*H*)-ona como sólido blanco (**131**).

Datos de 130:

IR (NaCl) ν : 1693 (CO); 1524 y 1335 (NO₂) cm⁻¹

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 10,13 (s, 1H, CHOa); 10,10 (s, 1H, CHOb); 8,43 (s, 1H, H-8a); 7,95 (dd, 1H, $J = 7,4$ y $1,4$ Hz, H-3'a); 7,88-7,85 (m, 1H, H-3'b); 7,73-7,61 (m, 2H, H-4', H-5'a); 7,58-7,50 (m, 2H, H-4'b, 5'b); 7,33 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H-6'a); 7,24-7,21 (m, 1H, H-6'b); 7,09 (s, 1H, H-8b); 2,74 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-6b); 2,61 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, H-6a); 2,40 (t, 2H, $J =$

7,2 Hz, H-2b); 2,27 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, H-2a); 1,73-1,62 (m, 4H, H-4b, 5b); 1,61-1,48 (m, 4H, H-4a, 5a); 1,33-1,23 (m, 4H, H-3ab) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 192,6 (CHO_b); 192,1 (CHO_a); 180,1 (C-1b); 180,0 (C-1a); 153,1 (C-7a); 152,6 (C-7b); 134,7 (C-2'a); 134,5 (C-5a); 134,4 (C-5'b); 134,3 (C-1'a); 133,7 (C-3'ab); 133,2 (C-8a); 130,2 (C-4'a, 1'b, 2'b); 129,8 (C-6'a); 129,4 (C-4'b); 129,2 (C-6'b); 126,1 (C-8b); 33,6 (C-2b); 33,6 (C-2a); 32,5 (C-6b); 28,2 (C-3a); 27,8 (C-3b); 27,3 (C-5a); 26,5 (C-6a); 26,3 (C-5b); 24,0 (C-4b); 23,9 (C-4a) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_5$, $M = 291$:	C-61,85	H-5,84	N-4,81
-Encontrado:	C-61,84	H-6,05	N-4,30

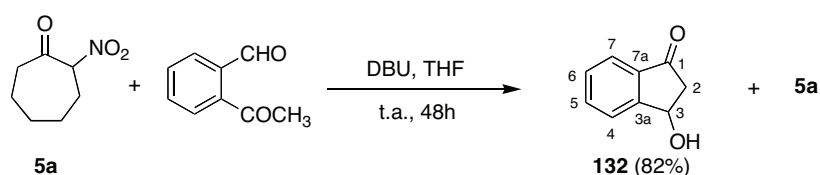
Datos de 131:

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,87 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-7); 7,43 (td, 1H, $J = 7,1$ y $1,6$ Hz, H-5); 7,54-7,47 (m, 2H, H-4, 6); 5,30 (s, 2H, H-3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 170,9 (C-1); 146,3 (C-3a; 7a); 133,8; 128,8; 125,4; 121,9; 69,4 (C-3) ppm.

c) Intentos de reacción con otros aldehídos

3-Hidroxi-1-indanona (132).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**5a**): 0,15 g; 0,96 mmol.

DBU: 0,21 ml en 5 ml de THF.

2-Acetilbenzaldehído: 0,28 g; 1,90 mmol

Tiempo de reacción: 48 horas.

Cromatografía: gradiente desde éter de petróleo hasta diclorometano.

Rendimiento: 0,23 g (82 %) de **132**, en forma de pasta incolora.

IR (NaCl) ν : 3411 (OH); 1713 (CO); 1605; 1047 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,69-7,60 (m, 3H, H-Ar); 7,43 (td, 1H, $J = 7,1$ y 1,7 Hz, H-Ar); 5,34 (dd, 1H, $J = 6,7$ y 2,8 Hz, H-3); 4,20 (sa, 1H, OH); 3,01 (dd, 1H, $J = 19,0$ y 6,7 Hz, H-2); 2,53 (dd, 1H, $J = 18,9$ y 2,9 Hz, H-2) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 204,7 (C-1); 155,8 (C-3a); 136,5 (C-7a); 135,8 (C-5); 129,7 (C-7); 126,4 (C-6); 123,5 (C-4); 68,6 (C-3); 47,3 (C-2) ppm.

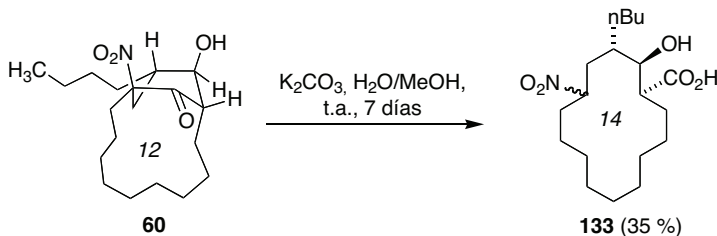
Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2$, M = 148:	C-72,97	H-5,40
-Encontrado:	C-72,80	H-5,27

6.10.- SÍNTESIS DE MACROCICLOS.

6.10.1. Apertura de sistemas bicíclicos por alcóxidos

Ácido (±)-(1*S,2*R**,3*S**,5*R***S**)-3-butil-2-hidroxi-5-nitrociclotetradecanocarboxílico (133).**



A una solución del bencilo **60** (0,15 g; 0,45 mmol) en metanol (5 ml) se añade una disolución de K_2CO_3 (0,04 g; 0,27 mmol) en agua (1 ml) y se deja reaccionar a t.a. durante 7 días. Se corta la reacción añadiendo 40 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Sucesivamente se acidifica la fase acuosa y se vuelve a extraer con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica procedente de la extracción en medio ácido, se evapora el disolvente y se cromatografía el crudo obtenido, utilizando gel de sílice como fase estacionario y eluyendo con cloroformo y éter etílico. Se obtienen 0,06 g (35 %) del producto **133**, como mezcla de diastereoisómeros (1:1), en forma de aceite.

IR (NaCl) ν : 3355 (OH); 2991; 1706 (C=N y CO); 1558 (NO₂); 1464 (=N-OH); 1336 (NO₂) cm⁻¹

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 8,51 (sa, 1H, OH); 3,87-3,82 (m, 1H, H-2); 3,04-2,94 (m, 1H, H-1); 2,69-0,89 (m, 32H) ppm.

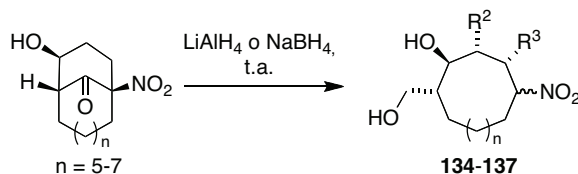
¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 179,5; 178,5; 161,9; 160,8; 77,2; 76,9 (C-2); 71,0 (C-2); 70,0 (C-2); 48,3 (C-1); 45,7 (C-1); 36,9 (C-3); 36,4 (C-3); 33,9;

31,2; 30,9; 30,5; 30,0; 29,8; 29,5; 29,1; 29,0; 28,9; 28,8; 28,7; 28,6; 27,7; 26,2;
25,9; 25,8; 25,7; 24,6; 23,2; 23,1; 22,5; 22,9; 21,2; 14,0 (CH₃); 13,9 (CH₃)
ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₉ H ₃₅ NO ₅ , M = 357:	C-63,86	H-9,80	N-3,92
-Encontrado:	C-64,03	H-9,62	N-3,82

6.10.2. Apertura de sistemas bicíclicos por donadores de hidruro. Síntesis de nitromacrocielos



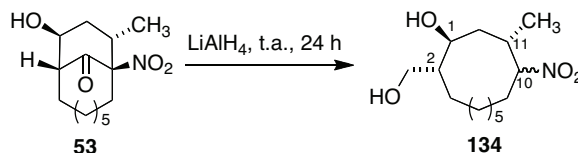
a) Procedimiento general para el empleo de LiAlH_4

Sobre una disolución del sistema bicíclico en THF se añade LiAlH_4 sólido en pequeñas cantidades durante 5 minutos. Se deja reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente. Terminada la reacción se vierten 2-10 ml de agua y acetato de etilo y a continuación se añade K_2CO_3 sólido hasta que se forma una pasta densa que, después de removerla con una varilla, se filtra a vacío. Al filtrado se agrega agua y se extrae con diclorometano, se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente a presión reducida. En esta fase se obtienen los compuestos macrocíclicos nitrados. La fase acuosa se acidifica con una solución de HCl 2N y se agita la mezcla de reacción durante 15 minutos y se extrae con acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. Tras un proceso de purificación en columna se obtienen los compuestos deseados.

b) Procedimiento general para el empleo de NaBH_4

Sobre una disolución del sistema bicíclico en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3:2) se añade NaBH_4 sólido en pequeñas cantidades durante 5 minutos. Se deja reaccionar durante 48-120 horas a temperatura ambiente. Terminada la reacción se vierten 10 ml de agua, se extrae con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. Tras un proceso de purificación en columna se obtienen los compuestos deseados.

(±)-(1*R,2*R**,10*R***S**,11-*R**)-2-Hidroximetil-11-metil-10-nitrociclo-dodecanol (134).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**53**): 0,12 g; 0,45 mmol.

LiAlH₄: 0,09 g; 2,37 mmol en 10 ml de THF.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Rendimiento: 0,09 g (69 %) de **134** como un aceite, como mezcla de diastereoisómeros *a*:*b* = 4,5:1.

Eluyentes de cromatografía: Cloroformo seguido de acetato de etilo.

IR (NaCl) v: 3360 (OH); 2937; 1716 (C=N); 1545 (NO₂); 1468 (=N-OH); 1372 (NO₂) cm⁻¹.

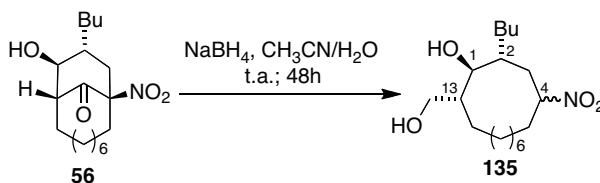
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 4,70-4,50 (m, 1H, H-10**b**); 4,48-4,35 (m, 1H, H-10**a**); 4,10-3,97 (m, 2H); 3,92-3,50 (m, 8H); 2,43-0,78 (m, 42H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 92,4**a** (C-10); 88,2**b** (C-10); 76,2**a** (C-1); 71,0**b** (C-1); 65,8**a** (CH₂OH); 65,2**b** (CH₂OH); 41,1**a**; 40,0 **b**; 38,7**b**; 34,0**a**; 30,6**b**; 30,1**a**; 29,1**b**; 26,8**b**; 26,6**a**; 26,1**b**; 25,2**a**; 24,7**b**; 24,4**a**; 23,8**a**; 23,7**a**; 23,3**b**; 22,8**b**; 22,3**a**; 22,0**b**; 21,9**a**; 20,4**a** (CH₃); 16,5**b** (CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₄ H ₂₇ NO ₄ , M = 273:	C-61,54	H-9,89	N-5,13
-Encontrado:	C-61,22	H-9,68	N-5,06

(±)-(1*R,2*S**,4*R***S**,12*R**)-2-Butil-13-hidroximetil-4-nitrociclo-tridecanol (**135**).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**56**): 0,09 g; 0,27 mmol.

CH₃CN/H₂O (3:2): 15 ml.

NaBH₄: 0,100 g; 2,88 mmol (en dos adiciones, la segunda a las 24 horas, cada una de 0,05 g; 1,44 mmol).

Tiempo de reacción: 48 horas.

Tiempo de agitación en HCl 2N: 5 horas (después de una semana, e incluso 3 días en HCl 4N no se observa oxidación).

Rendimiento: 0,08 g (85 %) de **135**, en forma de un aceite incoloro como mezcla de diastereoisómeros *a:b* = 1:1.

IR (NaCl) ν : 3383 (OH); 2931; 2861; 1550; 1376 cm⁻¹.

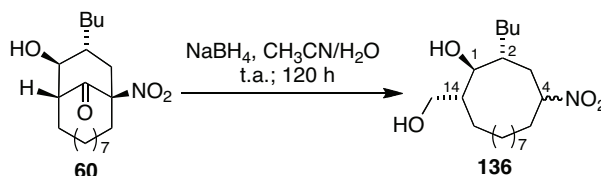
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 4,52-4,40 (m, 2H); 4,02-3,74 (m, 6H); 2,19-2,06 (m, 2H); 1,90-1,82 (m, 6H); 1,60-1,10 (m, 48H); 0,94-0,87 (m, 6H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ : 87,0; 84,5; 80,3; 76,4; 66,2; 63,9; 37,9; 37,4; 36,4; 36,3; 35,5; 34,5; 31,3; 29,9; 29,6; 29,5; 29,0; 27,3; 27,1; 27,0; 25,6; 25,2; 25,0; 24,5; 24,3; 23,3; 23,2; 23,1; 23,0; 22,9 (2 C); 22,8; 22,6; 21,6; 14,1; 14,0 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₈ H ₃₅ NO ₄ , M = 329:	C-65,65	H-10,63	N-4,25
-Encontrado:	C-65,50	H-10,45	N-4,03

(±)-(1*R,2*S**,4*R***S**,14*R**)-2-Butil-14-hidroximetil-4-nitrociclo-tetradecanol (**136**).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**60**): 0,15 g; 0,45 mmol.

CH₃CN/H₂O (3:2): 15 ml.

NaBH₄: 0,09 g; 2,37 mmol.

Tiempo de reacción: 120 horas (5 días).

Rendimiento: 0,10 g (65 %) de **136**, en forma de aceite, como mezcla de diastereoisómeros *a*:*b* = 2:1.

IR (NaCl) ν : 3399 (OH); 1706 (C=N); 1552 (NO₂); 1462; 1345 (NO₂) cm⁻¹.

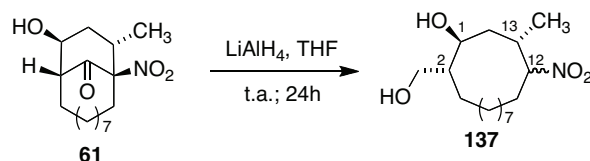
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 4,62-4,45 (m, 1H, H-4); 4,10-3,53 (m, 4H); 2,30-1,72 (m, 6H); 1,71-1,00 (m, 60H); 1,00-0,80 (m, 3H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 86,6**a** (C-4); 85,8**b** (C-4); 80,1**a** (C-1); 77,2**b** (C-1); 67,0**b** (CH₂OH); 66,1**a** (CH₂OH); 49,1**a** (C-14); 38,8**b** (C-14); 37,6**a** (C-2); 36,6**b** (C-2); 35,7**a**; 34,1**b**; 30,4**a**; 30,1**a**; 30,0**b**; 29,9**b**; 28,3**b**; 28,0**b**; 26,6**b**; 26,4**a**; 26,4**a**; 25,7**b**; 25,2**a**; 25,0**a**; 24,8**b**; 24,7**b**; 24,3**a**; 24,2**a**; 23,3**a**; 23,2**a**; 22,9 **b**; 22,8**b**; 22,4**b**; 22,2**b**; 21,2**a**; 21,0**a**; 14,0**a** (CH₃); 13,9**b** (CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₉ H ₃₇ NO ₄ , M = 343:	C-60,47	H-10,78	N-4,08
-Encontrado:	C-60,10	H-11,02	N-3,80

(±)-(1*R,2*S**,12*R***S**,13*R**)-2-Hidroximetil-13-metil-12-nitro-ciclotetradecanol (137).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**61**): 0,15 g; 0,54 mmol.

LiAlH₄: 0,09 g; 2,37 mmol en 10 ml de THF.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Eluyentes de cromatografía: cloroformo seguido de acetato de etilo.

Rendimiento: 0,06 g (37 %) de **137**, en forma de aceite, como mezcla de diastereoisómeros $a:b = 1,3:1$.

IR (NaCl) v: 3362 (OH); 2961; 1709 (C=N); 1525 (NO₂); 1461 (=N-OH);
1341 (NO₂) cm⁻¹

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 4,70-4,42 (sa, 6H, H-12, 2 OH); 4,06-3,59 (m, 6H, H-1, CH₂, OH); 2,56-0,81 (m, 50H) ppm.

Datos de 137a:

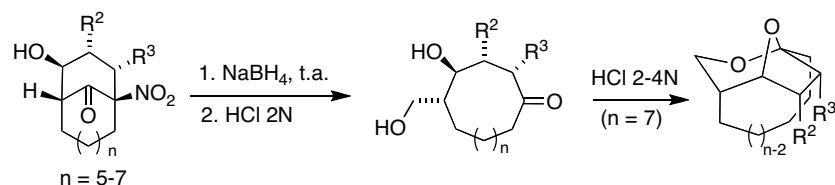
¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 78,4 (C-12); 73,9 (C-1); 63,3 (CH₂OH); 42,8 (C-2); 39,2; 34,8; 33,0; 29,7; 27,2; 26,7; 26,6; 25,9; 25,4; 25,1; 24,0 (CH₂); 18,9 (CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

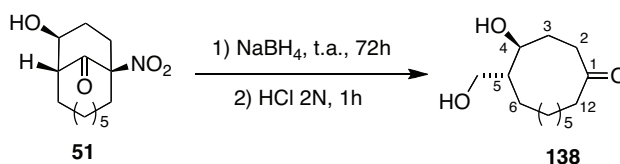
-Calculado para $C_{16}H_{31}NO_4$, M = 301: C-63,78 H-10,29 N-4,65

-Encontrado: C-63,52 H-9,98 N-4,35

6.10.3. Proceso dominó retro-Dieckmann/reducción/reacción de Nef/(formación de acetal cíclico): Procedimiento general



Sobre una disolución del sistema bicíclico correspondiente en una mezcla de acetonitrilo/agua (3:2) se añade NaBH_4 (5 eq) en pequeñas cantidades durante 5 minutos (el número de adiciones depende del tamaño y de los sustituyentes del sistema bicíclico). Se agita durante 5-24 horas. Al cabo de 24 horas, si la reacción no ha concluido, se vuelven a adicionar 5 eq más de reductor. Esta operación puede repetirse una tercera vez. Cuando la reacción finaliza, se acidifica, gota a gota, la fase acuosa con una solución acuosa de HCl y se agita la mezcla de reacción durante el tiempo determinado y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. Tras un proceso de purificación en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria se obtienen los compuestos deseados.

(±)-(4*S,5*S**)-5-Hidroximetil-4-hidroxiciclododecanona (138).***Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**51**): 0,11 g; 0,45 mmol.

CH₃CN/H₂O (3:2): 15 ml.

NaBH₄: 0,360 g; 9,48 mmol (en dos adiciones, la segunda a las 24 horas, cada una de 0,18 g; 4,74 mmol).

Tiempo de reacción: 72 horas

Tiempo de agitación en HCl 2N: 1 hora.

Rendimiento: 0,06 g (62 %) de **138** como un aceite incoloro.

IR (NaCl) ν : 3285 (OH); 2930; 1705 (CO); 1467; 1031 cm⁻¹

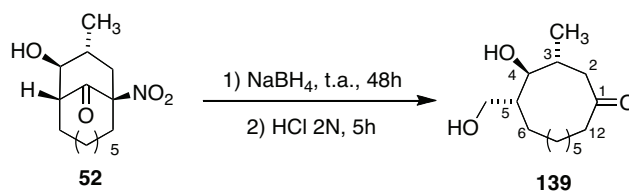
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ : 3,83-3,76 (m, 2H); 3,65 (dd, 1H, $J = 5,3$ y $2,3$ Hz); 2,92 (ddd, 1H, $J = 8,6$ y $5,9$ y $1,5$ Hz); 2,60-2,56 (m, 2H); 2,25-2,18 (m, 1H); 2,11-1,98 (m, 3H); 1,91-1,05 (m, 14H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ : 212,9 (C-1); 71,8 (C-4); 65,4 (C-CH₂OH); 43,8 (C-5); 40,1; 38,3; 27,5; 26,1; 24,7; 23,2; 22,8; 22,8; 22,0 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₃ H ₂₄ O ₃ , M = 228:	C-68,42	H-10,52
-Encontrado:	C-68,09	H-10,66

(±)-(3*R,4*S**,5*S**)-5-Hidroximetil-4-hidroxi-3-metilciclododecanona (139).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**52**): 0,08 g; 0,29 mmol.

CH₃CN/H₂O (3:2): 15 ml.

NaBH₄: 0,18 g; 4,62 mmol (en tres adiciones, la segunda a las 24 horas, la tercera a las 42 horas, cada una de 0,06 g; 1,54 mmol).

Tiempo de reacción: 48 horas.

Tiempo de agitación en HCl 2N: 5 horas.

Rendimiento: 0,06 g (80 %) de **139**, en forma de un aceite incoloro, como mezcla de 2 diastereoisómeros *a:b* = 2,5:1.

IR (NaCl) ν : 3396 (OH); 2930; 1705 (CO); 1418; 1338; 1031,7 cm⁻¹

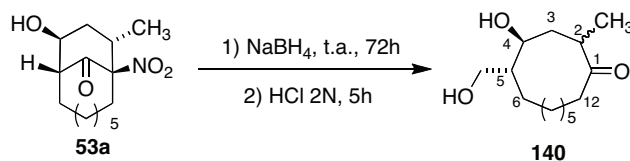
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 4,08-3,20 (m, 10H, H-4, α , OH); 3,15-2,86 (m, 1H); 2,80-2,63 (m, 1H); 2,60-0,66 (m, 40H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ : 211,5; 211,1; 84,9; 84,3; 65,7; 64,8; 35,8; 35,5; 34,4; 34,0; 32,5; 32,0; 31,1; 30,9; 29,6; 29,1; 28,0; 26,1; 24,1; 24,0; 23,7; 23,5; 22,8; 22,2; 21,6; 21,3; 14,2; 14,0 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₄ H ₂₆ O ₃ , M = 242:	C-69,42	H-10,74
-Encontrado:	C-69,02	H-10,33

(±)-(2*R*S**,4*S**,5*S**)-5-Hidroximetil-4-hidroxi-2-metilciclo-dodecanona (**140**).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**53a**): 0,18 g; 0,67 mmol.

CH₃CN/H₂O (3:2): 15 ml.

NaBH₄: 0,39 g; 10,59 mmol (en tres adiciones, la segunda a las 24 horas, la tercera a las 48 horas, cada una de 0,13 g; 3,52 mmol).

Tiempo de reacción: 72 horas.

Tiempo de agitación en HCl 2N: 5 horas.

Rendimiento: 0,14 g (84 %) de **140**, como mezcla de diastereoisómeros *a:b* = 1:1, en forma de aceite incoloro.

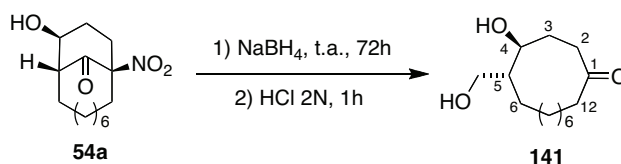
IR (NaCl) ν : 3435 (OH); 2931; 1704 (CO); 1419; 1338 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 4,33-3,40 (m, 6H); 2,90-0,85 (m, 46H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 215,2; 214,7; 80,6; 80,2; 65,0; 64,6; 44,1; 42,5; 40,5; 40,2; 39,8; 38,5; 36,6; 36,0; 32,8; 26,5; 26,3; 26,1; 25,7; 24,9; 24,0; 23,5; 22,8; 22,1; 21,3; 20,3; 17,3; 13,5 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₄ H ₂₆ O ₃ , M = 242:	C-69,42	H-10,74
-Encontrado:	C-69,10	H-10,44

(±)-(2*R*S**,4*S**,5*S**)-5-Hidroximetil-4-hidroxiciclotridecanona (141).***Datos de la reacción:*

Compuesto de partida (**54a**): 0,18 g; 0,67 mmol.

CH₃CN/H₂O (3:2): 15 ml.

NaBH₄: 0,26 g; 7,04 mmol (en dos adiciones, la segunda a las 24 horas, cada una de 0,13 g; 3,52 mmol).

Tiempo de reacción: 48 horas.

Tiempo de agitación en HCl 2N: 12 horas.

Rendimiento: 0,08 g (51 %) de **141** como un aceite incoloro.

Datos del compuesto 141:

IR (NaCl) ν : 3378 (OH); 2926; 1715 (CO); 1418; 1045 cm⁻¹.

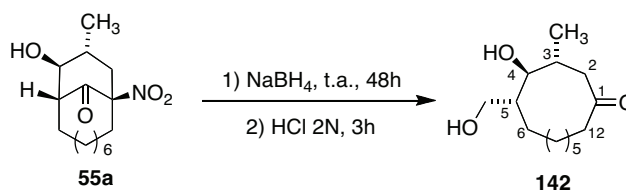
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 4,23-3,65 (m, 5H); 2,60-0,85 (m, 21H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 213,8; 70,7; 64,5; 41,2; 34,0; 30,9; 28,6; 27,9; 25,3; 25,0; 24,8; 23,6; 21,7; 21,6 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₄ H ₂₆ O ₃ , M = 242:	C-69,38	H-10,81
-Encontrado:	C-69,09	H-10,66

(±)-(3*R,4*S**,5*S**)-5-Hidroximetil-4-hidroxi-3-metilciclotridecanona (142).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**55a**): 0,04 g; 0,15 mmol.

CH₃CN/H₂O (3:2): 15ml.

NaBH₄: 0,06 g; 1,58 mmol (en dos adiciones, la segunda a las 24 horas, cada una de 0,03 g; 0,79 mmol).

Tiempo de reacción: 48 horas.

Tiempo de agitación en HCl 2N: 3 horas.

Rendimiento: 0,025 g (64 %) de **142**, como un aceite incoloro.

IR (NaCl) v: 3359 (OH); 2929; 1708 (CO); 1462; 1044 cm⁻¹

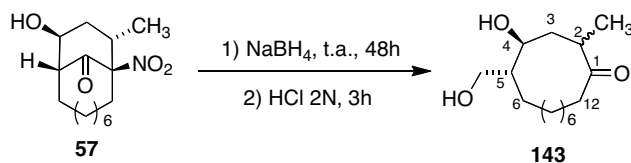
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 3,84-3,60 (m, 3H); 2,60-2,40 (m, 2H); 2,35-2,27 (m, 1H); 2,27-2,16 (m, 1H); 1,89-0,87 (m, 21H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 212,2; 77,0; 65,6; 48,2; 41,4; 40,7; 33,2; 27,6; 26,1; 25,9; 24,9; 24,8; 22,2; 22,0; 15,1 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₅ H ₂₈ O ₃ , M = 256:	C-70,31	H-10,93
-Encontrado:	C-70,02	H-10,76

(±)-(2*R*S**,4*S**,5*S**)-5-Hidroximetil-4-hidroxi-2-metilciclo-dodecanona (**143**).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**57**): 0,08 g; 0,29 mmol.

CH₃CN/H₂O (3:2): 15 ml.

NaBH₄: 0,12 g; 3,00 mmol (en dos adiciones, la segunda a las 24 horas, cada una de 0,06 g, 1,50 mmol).

Tiempo de reacción: 48 horas.

Tiempo de agitación en HCl 2N: 3 horas.

Rendimiento: 0,04 g (56 %) de **143**, en forma de un aceite incoloro, como mezcla de 2 diastereoisómeros *a:b* = 1:1.

Datos de 143a:

IR (NaCl) ν : 3401 (OH); 2930; 1709 (CO); 1416; 1342; 1054 cm⁻¹

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 3,96 (dd, 1H, *J* = 16,1 y 3,1 Hz; CH₂OH); 3,78-3,49 (m, 4H, H-4, 2 x OH; CH₂OH); 3,10-2,85 (m, 1H); 2,80-2,61 (m, 2H); 2,46-2,23 (m, 3H); 2,10-0,80 (m, 17H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 217,1; 71,4; 65,1; 43,8; 42,6; 42,0; 41,0; 26,8; 26,4; 25,8; 24,6; 24,0; 23,2; 22,2; 18,4 ppm.

Análisis elemental (%):

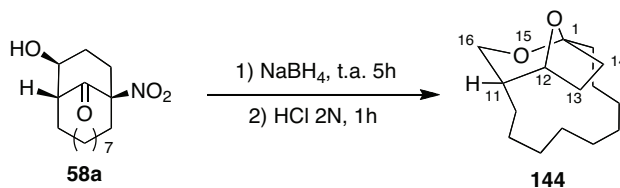
-Calculado para C₁₅H₂₈O₃, M = 256:

C-70,31 H-10,93

-Encontrado:

C-70,01 H-10,68

(±)-(1*S,11*S**,12*S**)-1,12-Epoxi-15-oxabicyclo[9.3.2]hexadecano (144).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**58**): 0,13 g; 0,45 mmol.

CH₃CN/H₂O (3:2): 15 ml.

NaBH₄: 0,09 g; 2,37 mmol.

Tiempo de reacción: 5 horas.

Tiempo de hidrólisis en HCl 2N: 1 hora.

Rendimiento: 0,10 g (100 %) de **144**, como un aceite.

IR (NaCl) ν : 2924; 1463; 1263; 1063 cm⁻¹

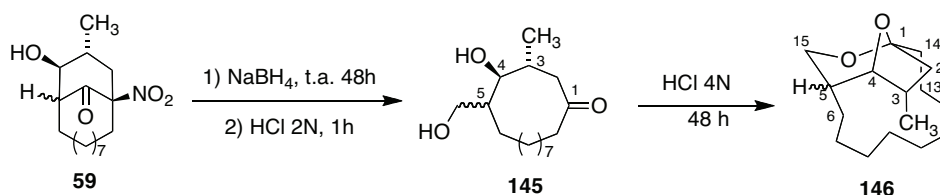
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 4,37 (d, 1H, J = 6,8 Hz, H-12); 4,05 (dd, 1H, J = 11,8 y 4,0 Hz, H-15); 3,74 (d, 1H, J = 11,8 Hz, H-16); 2,20-0,85 (m, 21H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 106,3 (C-1); 79,3 (C-12); 62,7 (C-16); 36,9; 36,3; 35,4; 29,6; 28,7; 28,0; 27,0; 26,2; 25,4; 23,5; 23,1; 22,0 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₅ H ₂₆ O ₂ , M = 238:	C-75,58	H-10,99
-Encontrado:	C-75,20	H-10,55

(±)-(3*R,4*S**,5*S**)-5-Hidroximetil-3-metil-4-hidroxiciclotetradecanona (145) y su acetal interno: (±)-(1*S**,3*R**,11*S**,12*S**)-1,12-epoxi-3-metil-15-oxabicyclo[9.3.2]hexadecano (146).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**59ac** en relación 2,5:1): 0,20 g; 6,73 mmol.

$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3:2): 15 ml.

NaBH_4 : 0,26 g; 7,04 mmol (en dos adiciones, la segunda a las 24 horas, cada una de 0,13 g; 3,52 mmol).

Tiempo de reacción: 48 horas.

Tiempo de agitación con HCl 2N: 1 hora.

Rendimiento: 0,17 g (100 %) de **145** como mezcla de diastereoisómeros $a:b = 2,5:1$, en forma de aceite incoloro.

Después de agitar **145** durante 48 horas con HCl 4N, se obtiene **146** con un rendimiento de 0,17 g (94 %) como mezcla de diastereoisómeros (2,5:1) en forma de aceite incoloro.

Datos del compuesto 145:

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4,05-3,46 (m, 3H); 2,81-0,63 (m, 27H) ppm.

Datos del compuesto 146:

IR (NaCl) ν : 2926; 2860; 1462; 1295; 1062 cm^{-1}

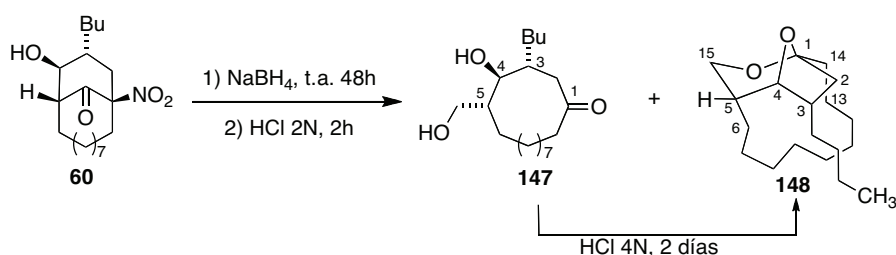
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4,05-3,98 (m, 2H); 3,86-3,84 (m, 1H); 3,75 (dd, 1H, $J = 11,9$ y $1,2$ Hz); 2,60-0,85 (m, 52H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 107,2; 106,5; 86,6; 82,6; 63,1; 62,7; 44,9; 42,8; 37,2; 36,7; 35,8; 34,5; 32,4; 31,2; 31,1; 29,6; 28,3; 27,6; 27,3; 27,0; 26,2; 25,9; 24,1; 24,0; 23,4; 23,3; 23,3; 22,2; 21,6; 20,9; 12,6; 10,9 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2$, $M = 252$:	C-76,19	H-11,11
-Encontrado:	C-76,98	H-10,86

(±)-(3*R,4*S**,5*S**)-3-Butil-5-hidroximetil-4-hidroxiciclotetradecanona (147) y su acetal interno: (±)-(1*S**,3*R**,11*S**,12*S**)-3-butil-1,12-epoxi-15-oxabicyclo[9.3.2]hexadecano (148).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**60**): 0,28 g; 0,84 mmol.

CH₃CN/H₂O (3:2): 15ml.

NaBH₄: 0,16 g, 4,37 mmol.

Tiempo de reacción: 48 horas.

Tiempo de agitación en HCl 2N: 2,5 h. Rendimiento: 0,12 g (45%) de **147** y 0,12 g (45%) de **148**. Después de agitación en HCl 4N durante 2 días más se obtienen 0,24 g (90 %) de **148**, como un aceite incoloro.

Datos del compuesto 147:

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 4,15-3,70 (m, 4H); 2,62-1,00 (m, 21H); 0,99-0,65 (m, 8H) ppm.

Datos del compuesto 148:

IR (NaCl) ν: 2927; 1712; 1462; 1279; 1065 cm⁻¹

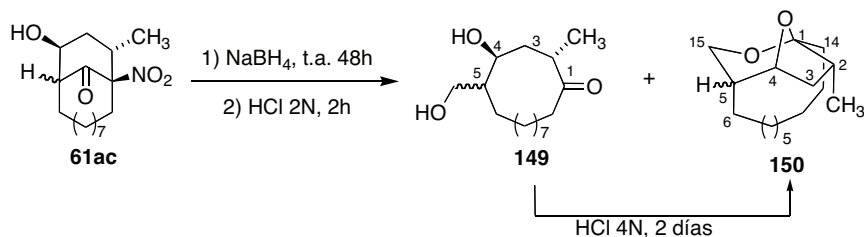
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 4,09-3,94 (m, 1H); 3,74-3,66 (m, 1H); 2,49-0,88 (m, 32H) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 106,1; 81,9; 63,3; 41,3; 40,8; 37,2; 31,4; 31,3; 31,2; 28,2; 27,9; 27,6; 27,3; 25,9; 24,0; 23,4; 22,8; 21,5; 14,0 ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2$, $M = 294$:	C-77,55	H-11,56
-Encontrado:	C-77,21	H-11,45

5-Hidroximetil-2-metil-4-hidroxiciclotetradecanona (149) y su acetal interno (150).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**61a** y **61c**): 0,20 g; 6,73 mmol.

$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3:2): 15 ml.

NaBH_4 : 0,26 g; 7,04 mmol (en dos adiciones, la segunda a las 24 horas, cada una de 0,13 g; 3,52 mmol).

Tiempo de reacción: 48 horas.

Tiempo de agitación en HCl 2N: 2 horas.

Rendimiento: 0,12 g (49%) de **149** y 0,12 g (49%) de **150**. Después de agitación en HCl 4N durante 48 horas más se obtienen 0,24 g (99 %) de **150**, como un aceite incoloro.

Datos del compuesto 149:

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 4,40-3,38 (m, 12H); 2,88-0,70 (m, 46H) ppm.

Datos del compuesto 150:

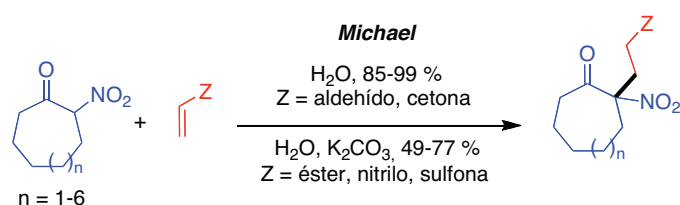
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 4,40-4,20 (m, 1H); 4,18-4,01 (m, 1H); 3,78-3,65 (m, 1H); 3,46-3,38 (m, 1H); 2,40-0,88 (m, 24H) ppm.

Análisis elemental (%):

-Calculado para C ₁₆ H ₂₈ O ₂ , M = 252:	C-76,19	H-11,11
-Encontrado:	C-76,10	H-11,25

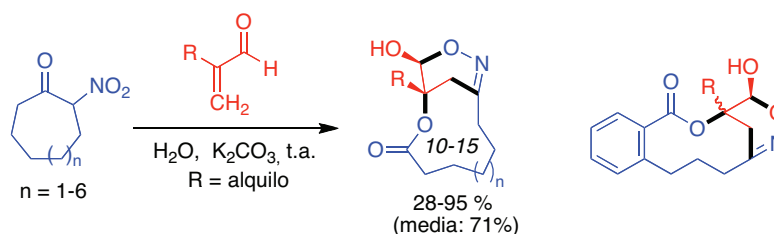
7. CONCLUSIONES

1.- La reacción entre α -nitroketonas cíclicas y aldehídos o cetonas α,β -insaturadas en agua, proporciona excelentes rendimientos de los correspondientes aductos de Michael, sin necesidad de adicionar catalizadores básicos. Para el caso de la 2-nitrociclodecanona, es necesario adicionar un tensioactivo al medio, por razones de solubilidad. También es posible la reacción en medio acuoso entre α -nitroketonas cíclicas y aceptores de Michael menos reactivos, como ésteres, nitrilos y sulfonas α,β -insaturadas, utilizando como medio de reacción disoluciones diluidas de carbonato potásico.



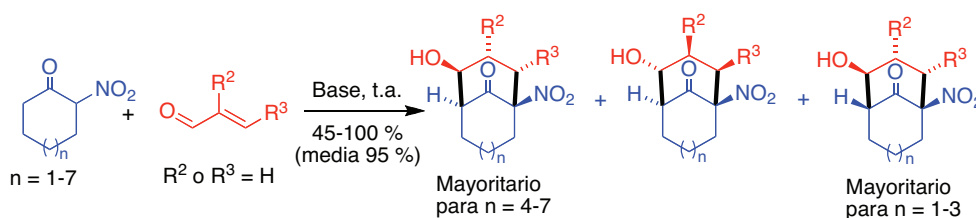
2.- La reacción entre α -nitroketonas cíclicas y aldehídos α,β -insaturados sustituidos en 2 en agua básica conduce, según un mecanismo de tipo dominó y de forma estereoselectiva, a macrolactonas bicíclicas, fusionadas con un

sistema de 6-hidroxi-1,2-oxazina. Este método permite obtener de forma eficiente tanto ciclos de tamaño intermedio (9-11 miembros) como macrociclos (12-15 miembros), lo que es poco habitual entre los métodos de macrolactonización conocidos. También ha sido posible aplicar estas condiciones a cetonas condensadas con un anillo aromático, como es el caso de la benzosuberona, obteniéndose con buen rendimiento la lactona fusionada correspondiente.



Esquema 7.2

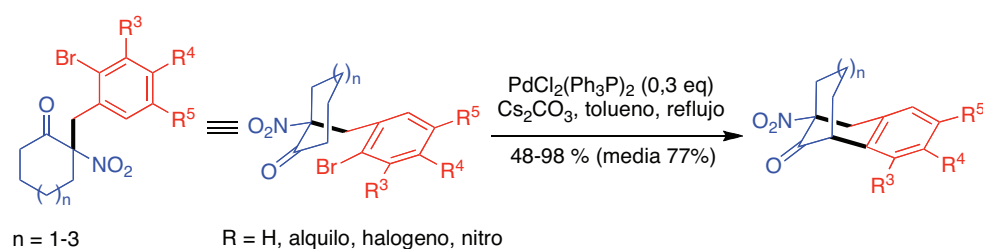
3.- La reacción entre α -nitrocetonas cíclicas y aldehídos α,β -insaturados en tetrahydrofurano en presencia de DBU conduce en un solo paso y de forma altamente diastereoselectiva a derivados funcionalizados de los sistemas de biciclo[n.3.1]alcano ($n = 3-8$) que contienen hasta cuatro estereocentros, tres de ellos contiguos. Esta transformación transcurre a través de un proceso de tipo dominó que combina una adición de Michael con una adición aldólica.



Esquema 7.3

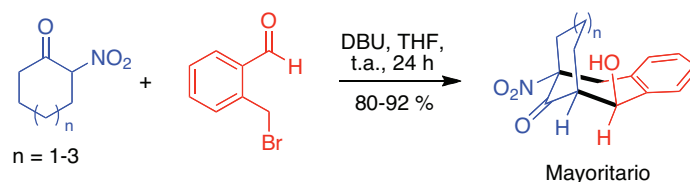
4.- El tratamiento de α -nitrocetonas cíclicas y haluros de 2-bromobencilo a través de un acoplamiento catalizado por paladio permite el acceso a sistemas de biciclo[n.3.1]alcano ($n = 3-5$) fusionados con un anillo

aromático. Esta reacción transcurre con muy buenos rendimientos y se puede llevar a cabo en presencia de sustituyentes muy diversos en el anillo aromático, como grupos alquilo, nitro o halógenos.



Esquema 7.4

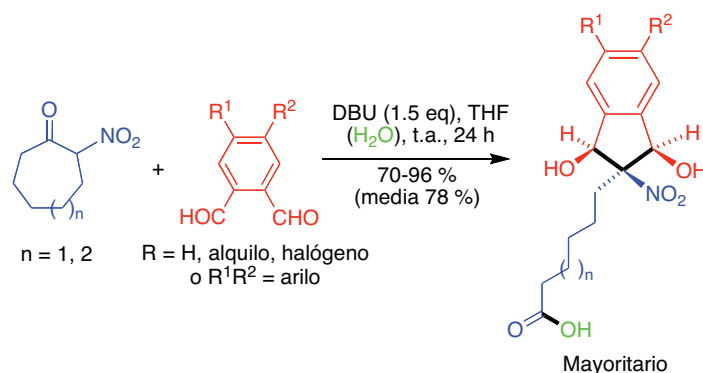
5.- La reacción entre α -nitroketonas cíclicas y el 2-bromometilbenzaldehído en presencia de DBU transcurre de forma diastereoselectiva a través de un proceso dominó de tipo alquilación bencílica-reacción aldólica intramolecular y conduce a sistemas de biciclo[n.4.1]alcano ($n = 3-5$) fusionados con un anillo aromático con rendimientos excelentes.



Esquema 7.5

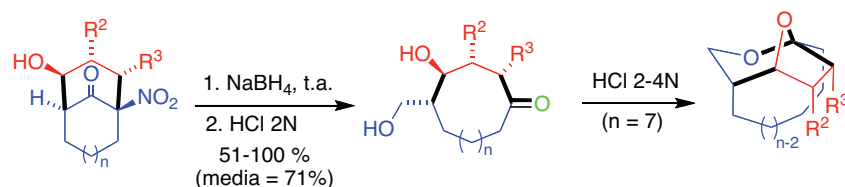
6.- El tratamiento de α -nitroketonas cíclicas de siete y ocho eslabones y *o*-dialdehídos aromáticos en presencia de DBU proporciona sistemas de 1,3-dihidroxi-2-nitroindano a través de un proceso dominó aniónico diastereoselectivo que comienza con una adición nitroaldólica seguida de apertura del sistema de nitroketona en una reacción retro-Dieckmann, para terminar con una segunda reacción nitroaldólica intramolecular. Este comportamiento difiere del observado para la α -nitrociclohexanona, que en las

mismas condiciones da lugar a reacciones de alquilidenilación de la posición α' .



Esquema 7.6

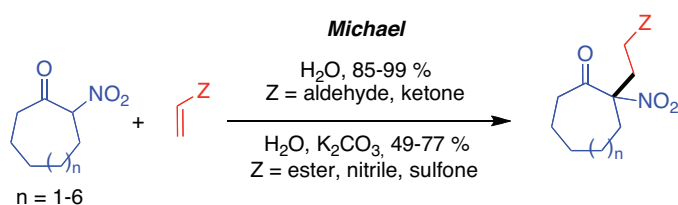
7.- Algunos derivados de biciclo[n.3.1]alcano se han transformado en presencia de alcóxidos o agentes donadores de hidruro en sistemas macrocíclicos nitrados a través de una reacción de tipo retro-Dieckmann . Esta reacción puede acoplarse con una reacción de Nef, dando lugar a los correspondientes derivados carbonílicos en una sola operación sintética. Cuando se parte de sistemas derivados de biciclo[9.3.1]pentadecano, se produce una transformación adicional consistente en la formación de un acetal interno que da lugar de forma diastereoselectiva a estructuras que contienen un fragmento de 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano, interesante por estar presente en productos naturales de la familia del ácido zaragóxico.



Esquema 7.7

7. CONCLUSIONS

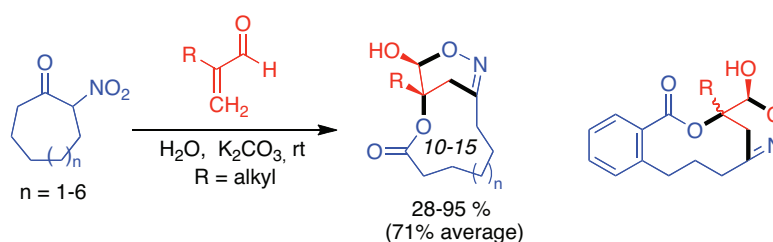
1.- The uncatalyzed reaction between cyclic α -nitroketones and aldehydes or α,β -unsaturated aldehydes or ketones in water affords the corresponding Michael adducts in excellent yields. For the reaction involving 2-nitrocyclodecanone, it was necessary to add a surfactant to the reaction medium for solubility reasons. The reaction between cyclic α -nitroketones and less reactive Michael acceptors, such as α,β -unsaturated esters, nitriles and sulfones, was carried out in potassium carbonate aqueous solutions.



Scheme 7.1

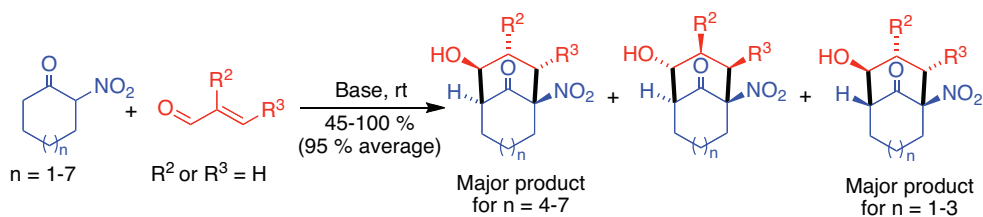
2.- The reaction between cyclic α -nitroketones and 2-substituted α,β -unsaturated aldehydes in basic water leads to bridged macrolactones fused to a 6-hydroxy-1,2-oxazine systems in a diastereoselective fashion, through an

unprecedented anionic domino mechanism. This method is unusual among previously known macrolactonization procedures in that it efficiently afforded middle-sized (9-11 membered) and macrocyclic (12-15 membered) rings, and it also allowed the preparation of systems fused to an additional benzene ring.



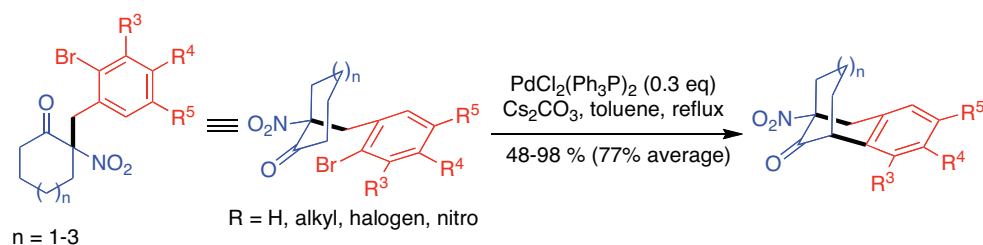
Scheme 7.2

3.- The reaction between cyclic α -nitroketones and α,β -unsaturated aldehydes in tetrahydrofuran containing DBU leads to functionalized bicyclo[n.3.1]alkanes ($n = 3-8$) having up to four stereogenic centers, three of which are adjacent, in high diastereoselectivity and in one synthetic operation. This transformation takes place through an anionic domino mechanism that combines a Michael reaction and an aldol addition.



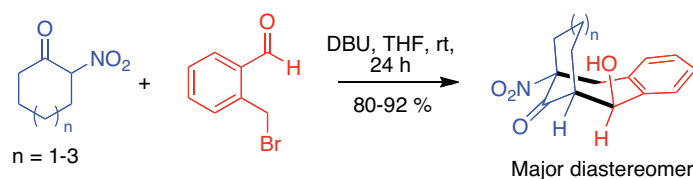
Scheme 7.3

4.- The C-alkylation of cyclic α -nitroketones with 2-bromobenzyl halides bearing a variety of substituents in the aromatic ring, followed by a palladium-catalyzed intramolecular cross-coupling reaction, affords benzo-fused bicyclo[n.3.1]alkane derivatives ($n = 3-5$) in excellent yields.



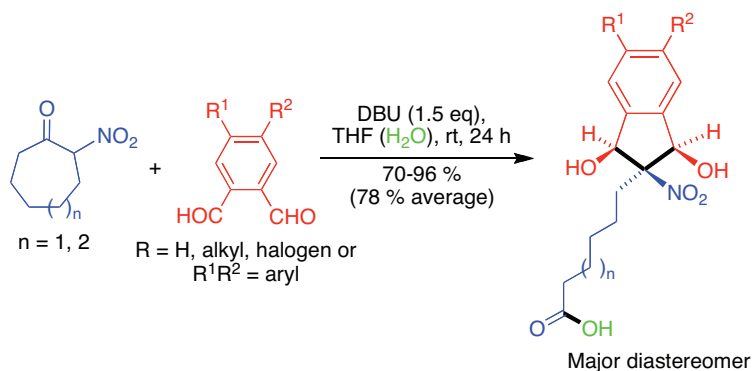
Scheme 7.4

5.- A domino benzylic alkylation-aldol addition sequence starting from cyclic α -nitroketones and 2-bromomethylbenzaldehyde in the presence of DBU diastereoselectively affords benzo-fused bicyclo[n.4.1]alkanes ($n = 3-5$) in excellent yields.



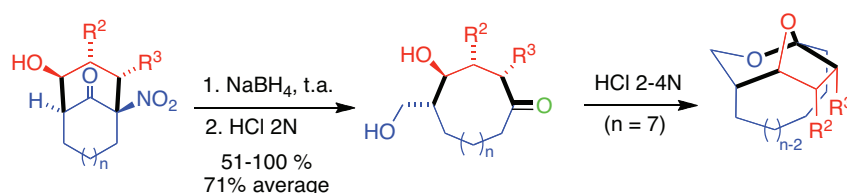
Scheme 7.5

6.- Treatment of seven- and eight-membered cyclic α -nitroketones with phthalaldehyde derivatives in the presence of DBU diastereoselectively affords 1,3-dihydroxy-2-nitroindenes through a nitroaldol/retro-Dieckmann(nitroaldol anionic domino sequence). In the case of α -nitrocyclohexanone, the same reaction conditions led to α' -alkylydenation products.



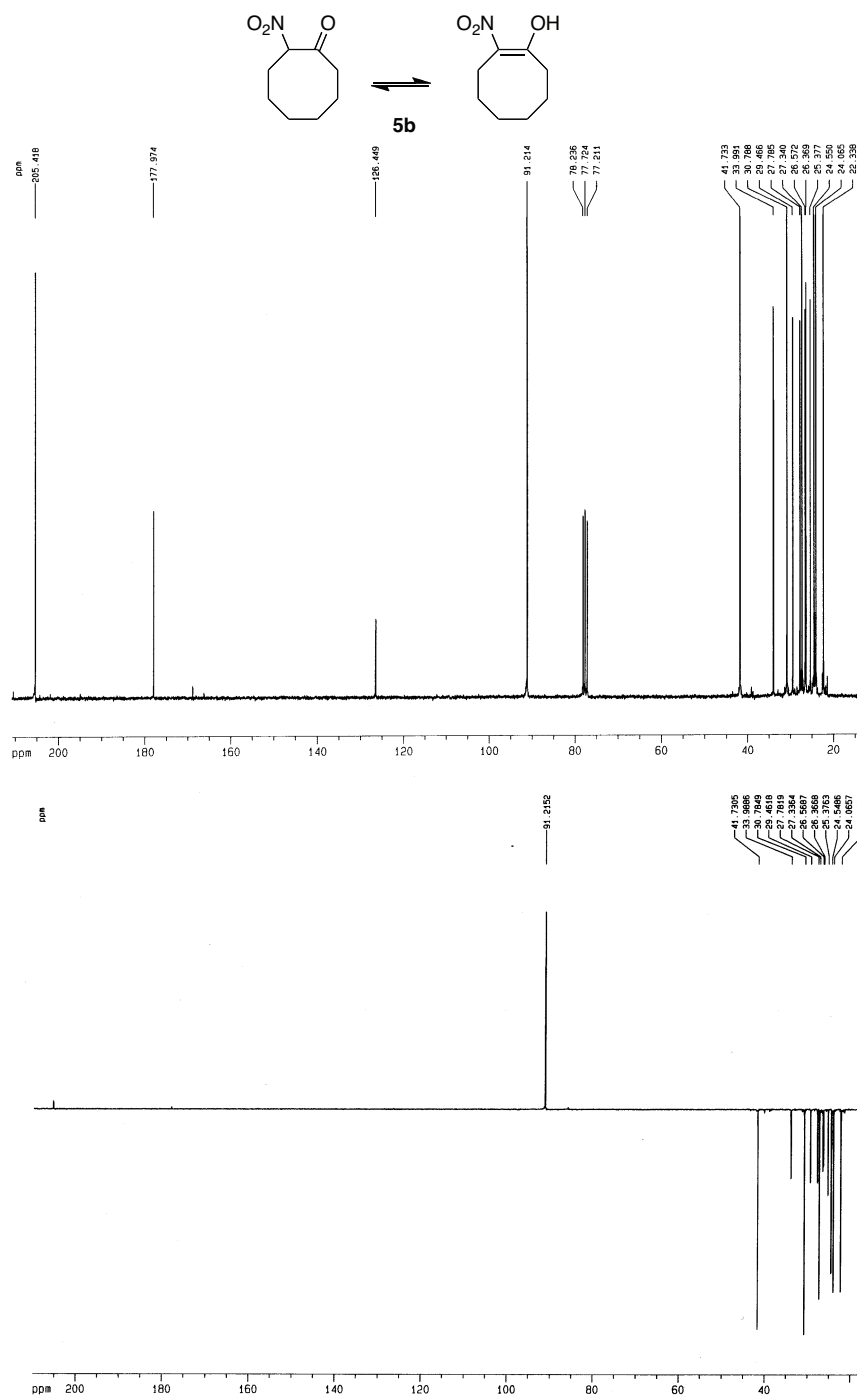
Scheme 7.6

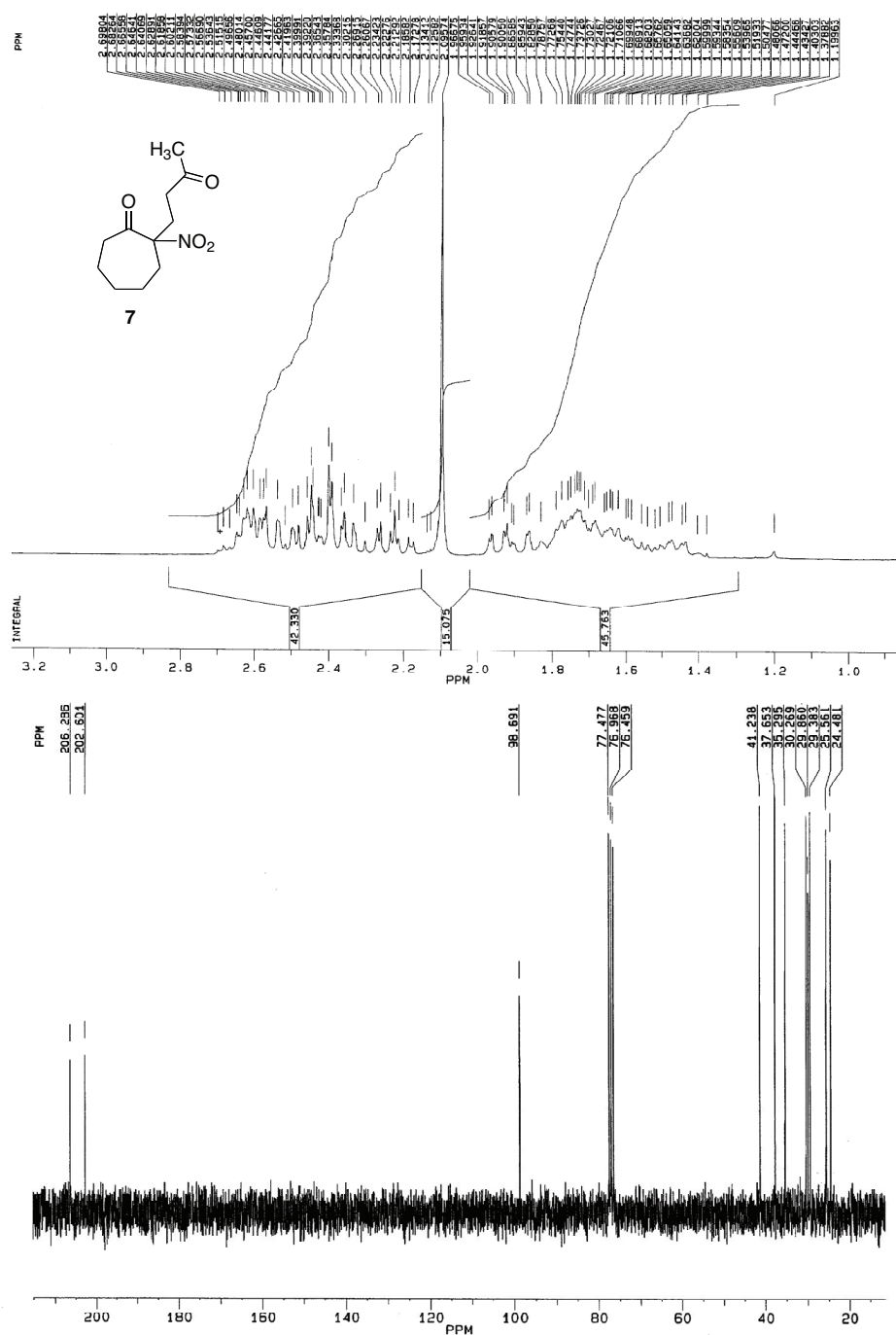
7.- Some bicyclo[n.3.1]alkane derivatives were transformed into nitromacrocycles in the presence of alkoxides or hydride donors through a retro-Dieckmann reaction. This transformation can be coupled to a Nef reaction, leading to the corresponding ketones in a single synthetic operation. When starting from bicyclo[9.3.1]pentadecanes, an additional transformation takes place that involves an intramolecular diastereoselective acetalization that leads to complex structures that contain a 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane fragment, which is of interest because it is present in the zaragozic acid family of natural products.

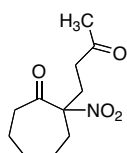


Scheme 7.7

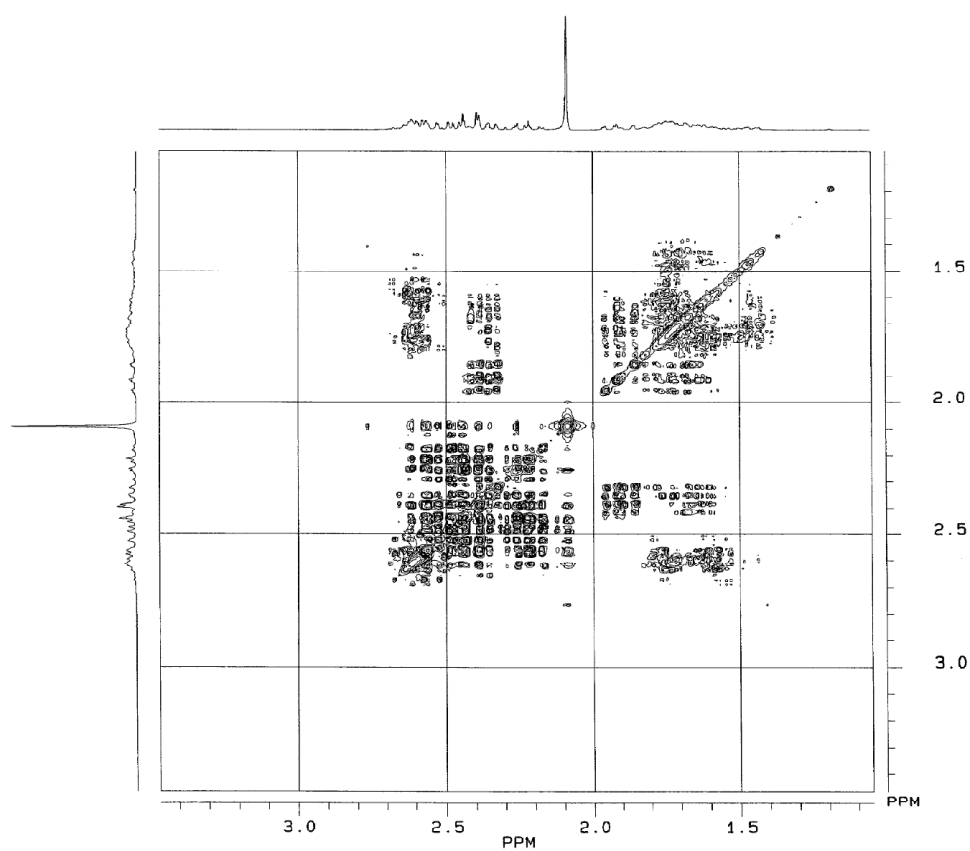
8. ESPECTROS REPRESENTATIVOS

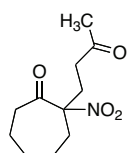




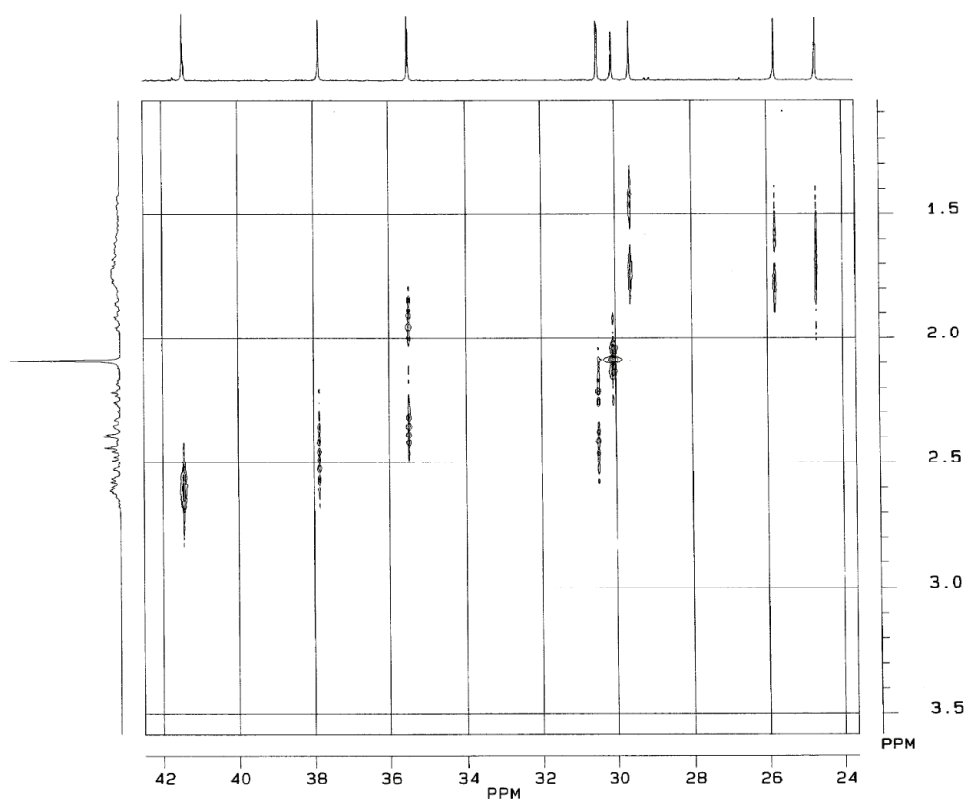


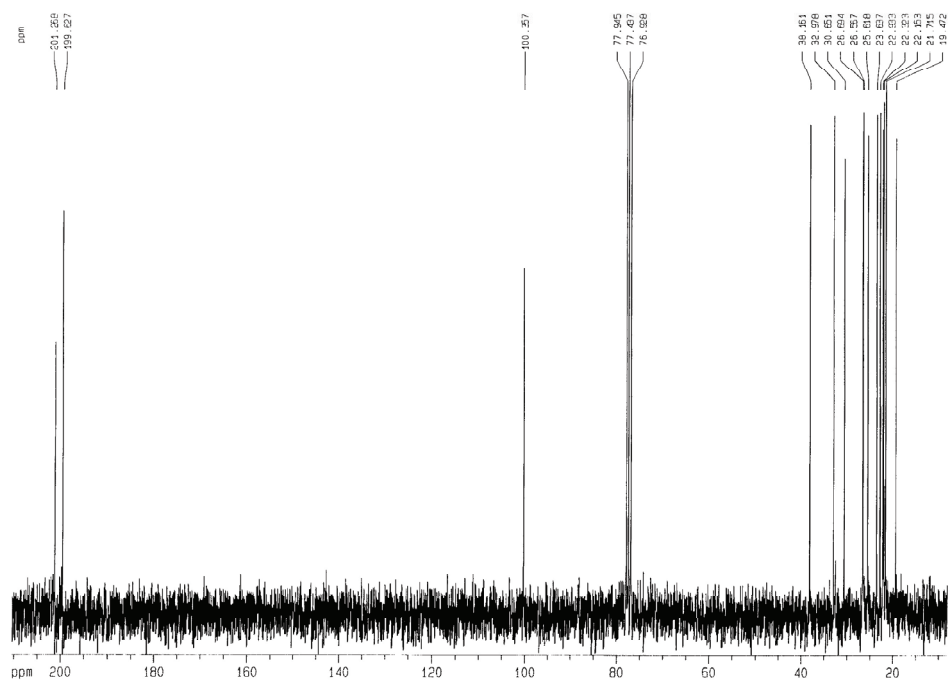
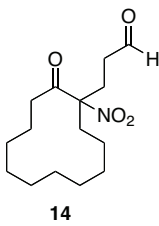
7
COSY

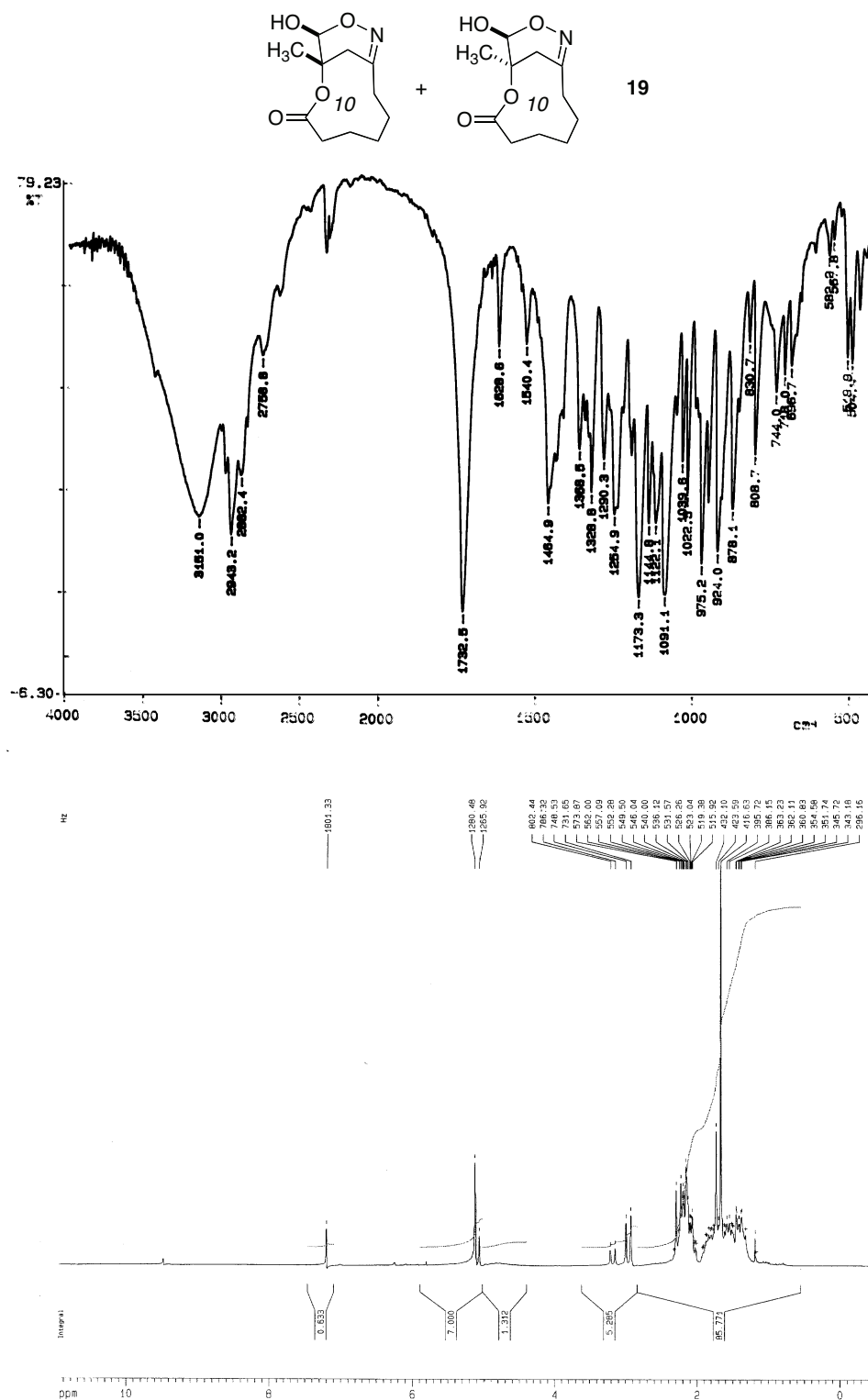


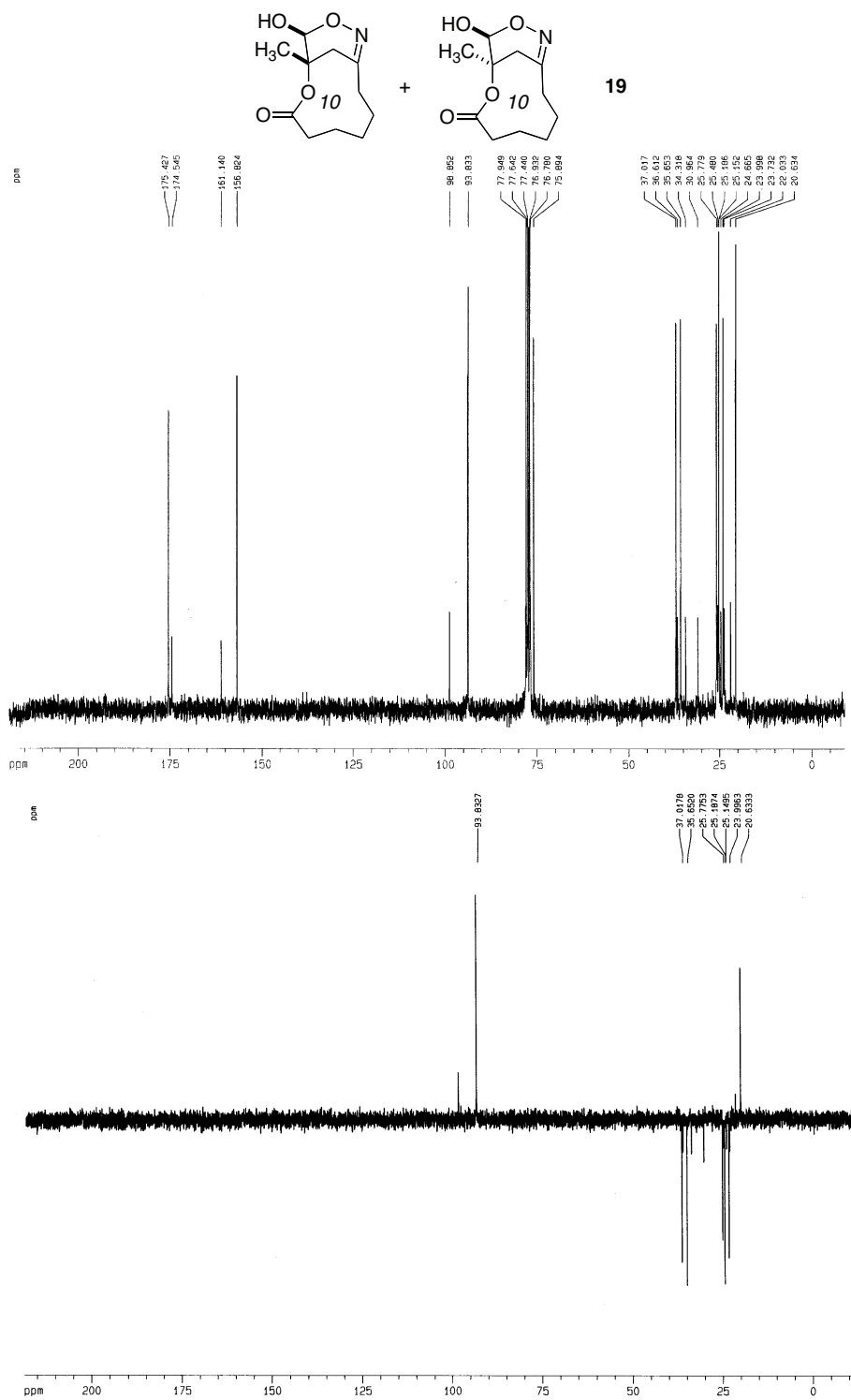


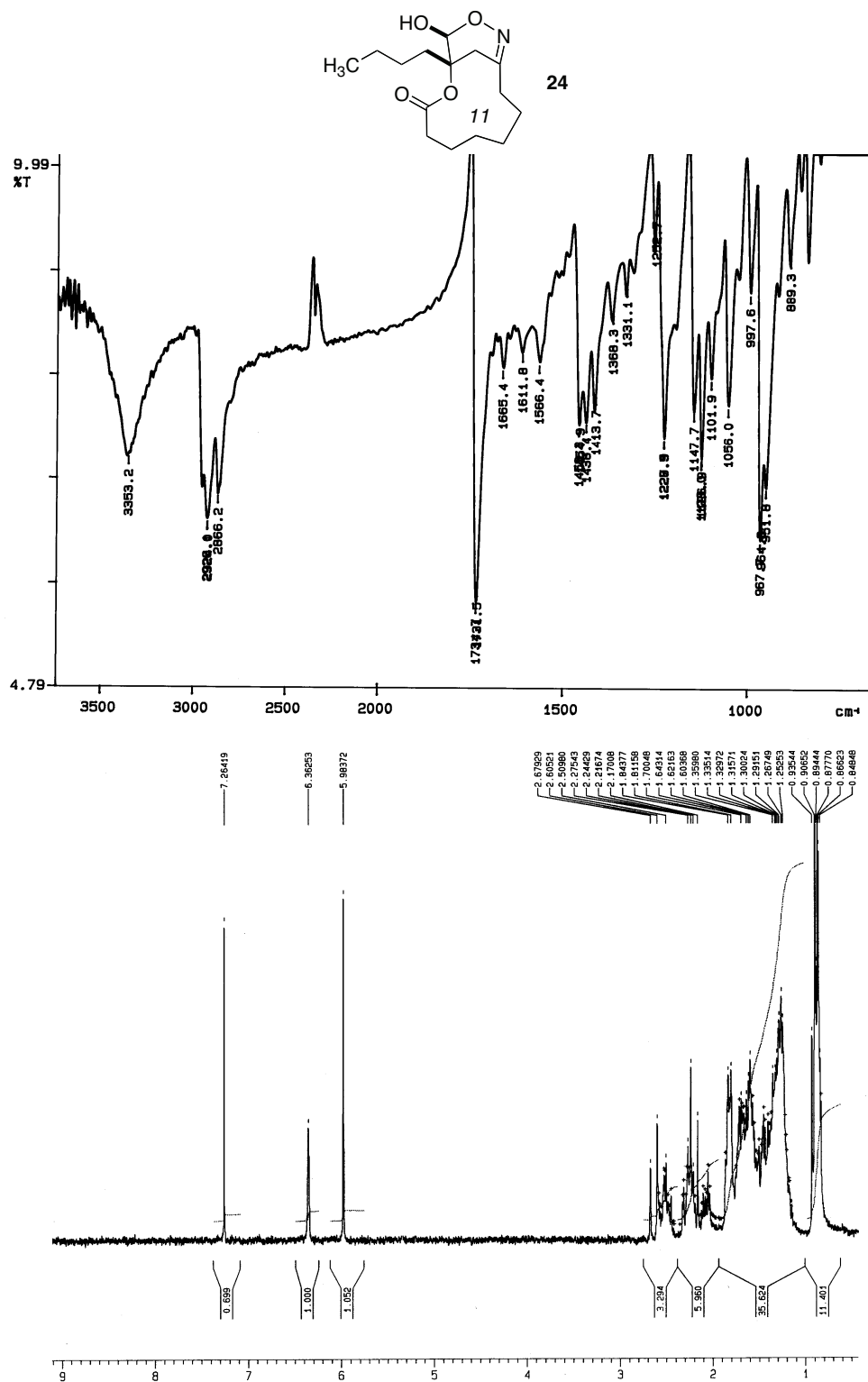
7
HMQC

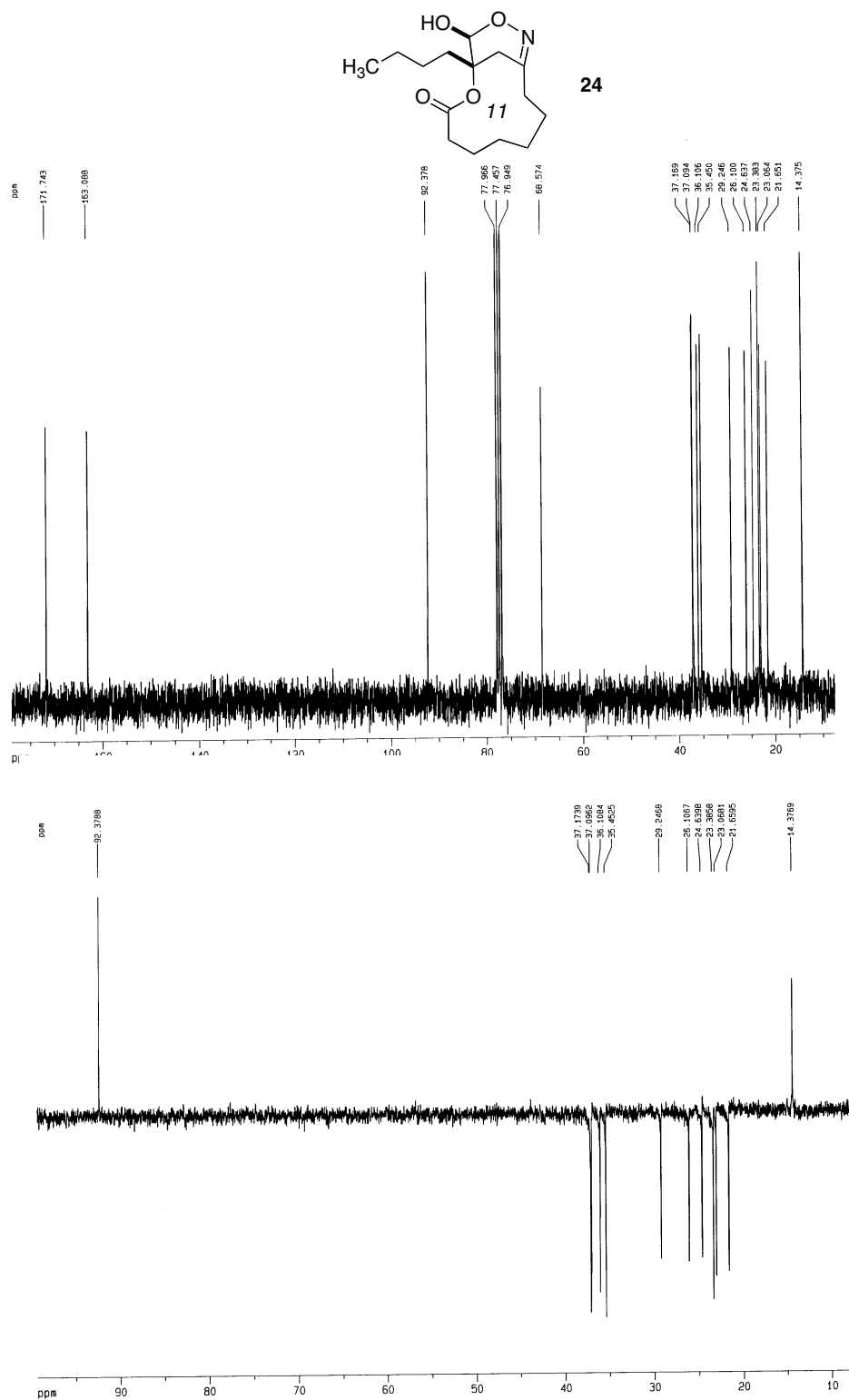


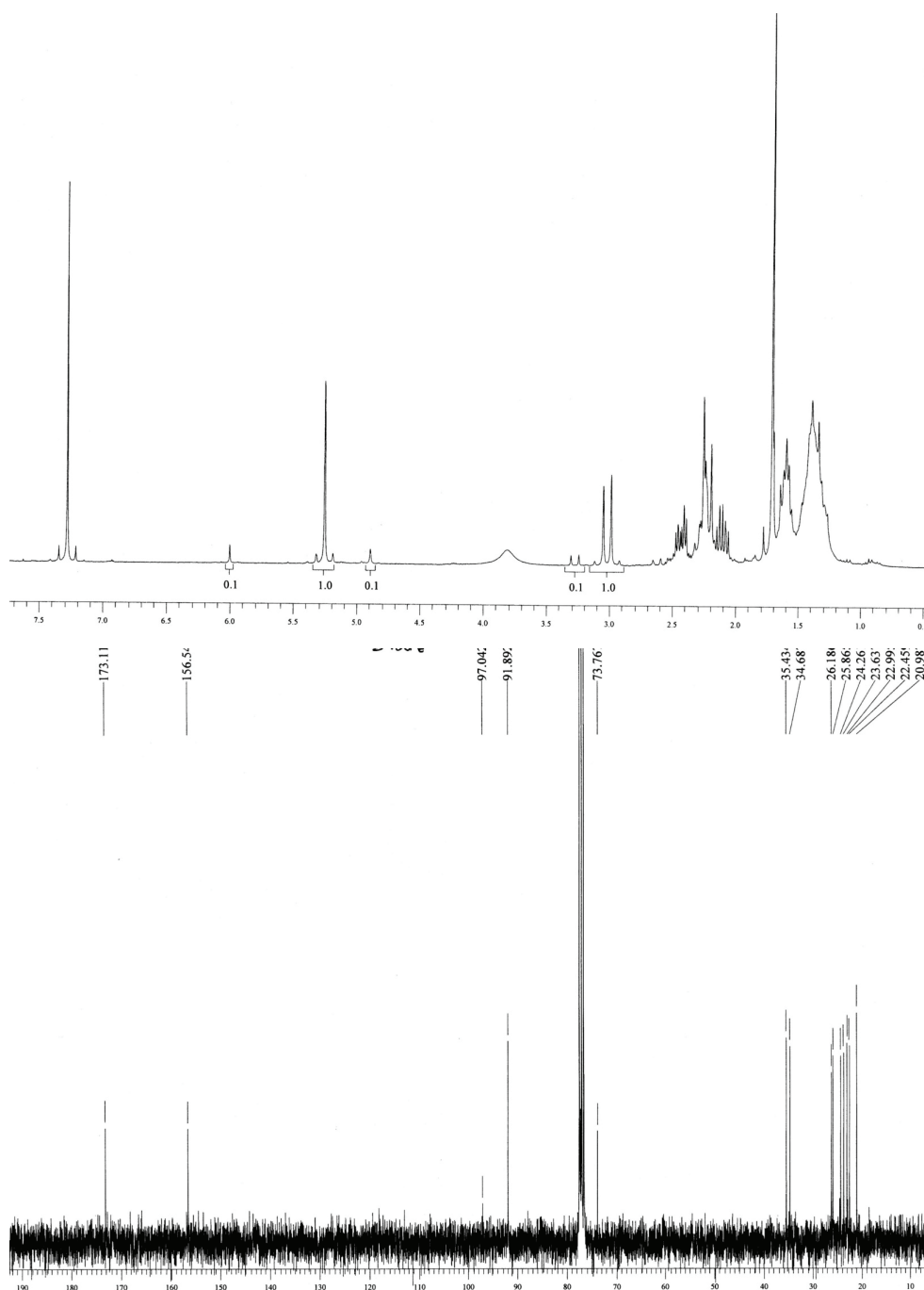
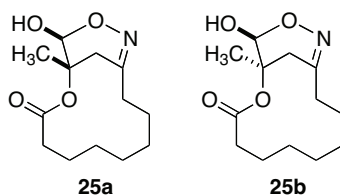


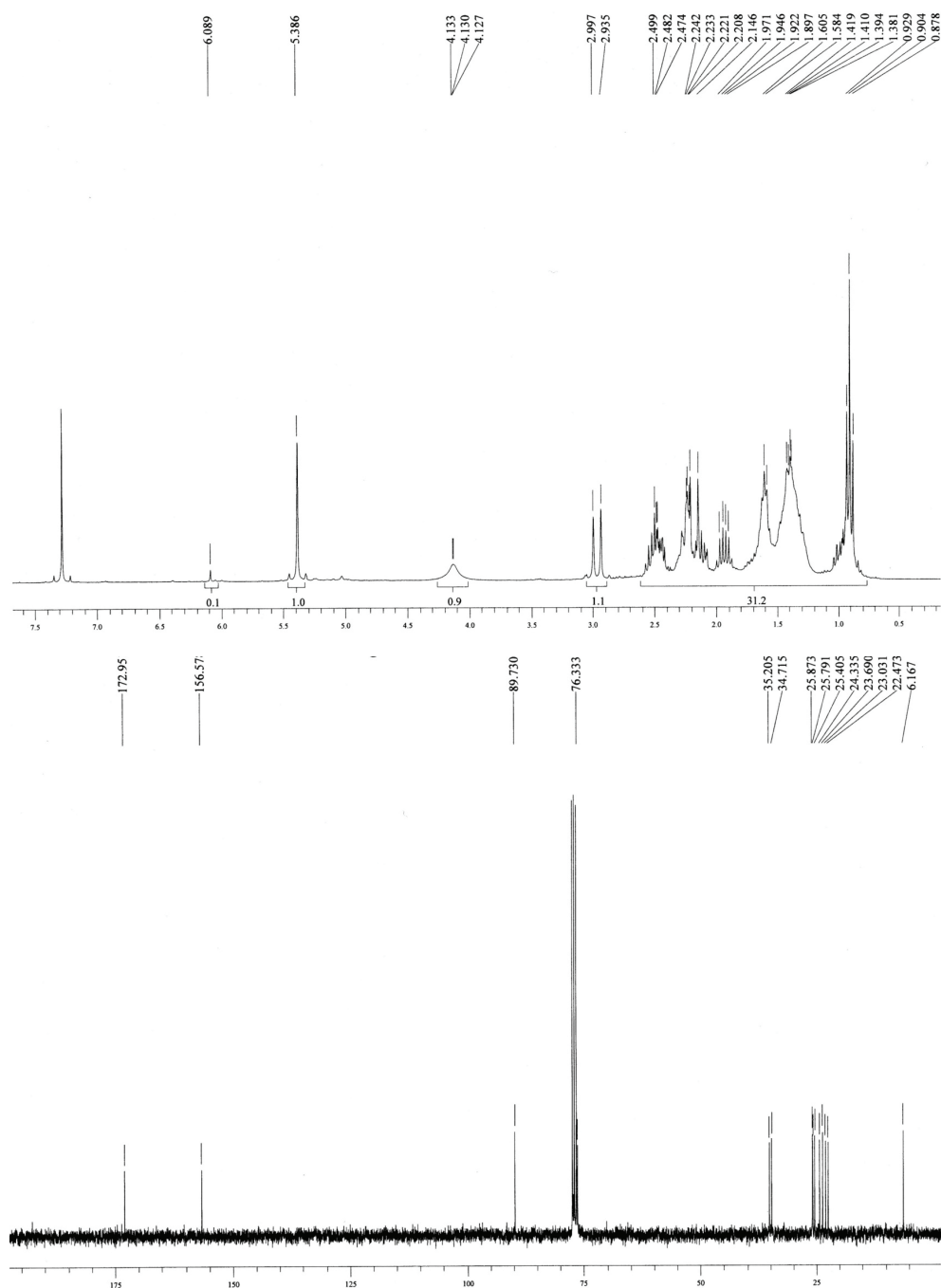
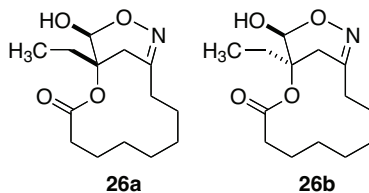


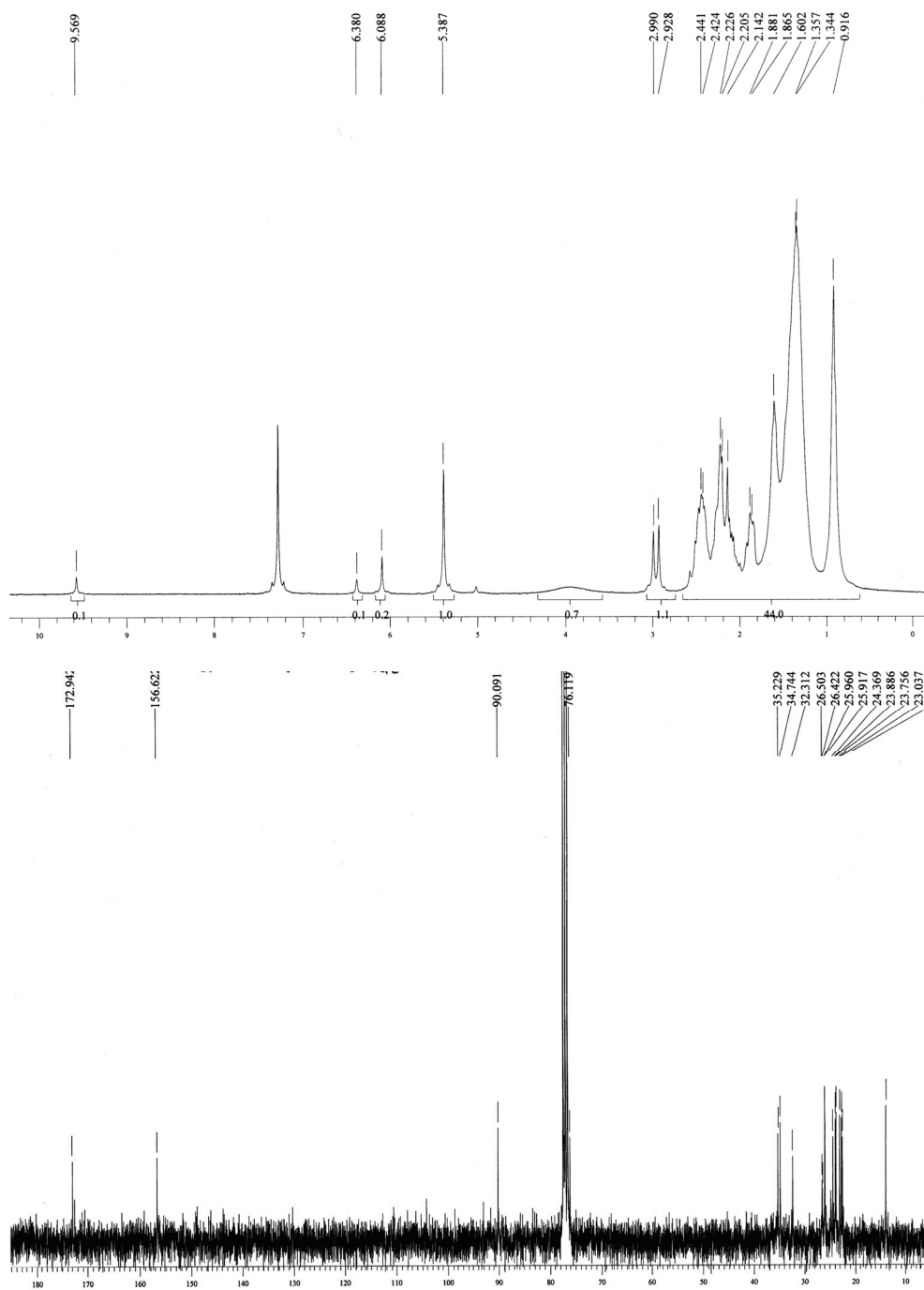
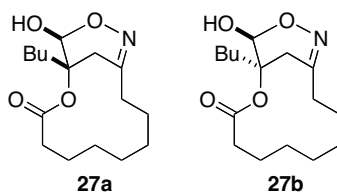


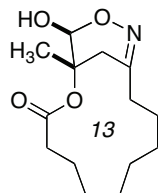




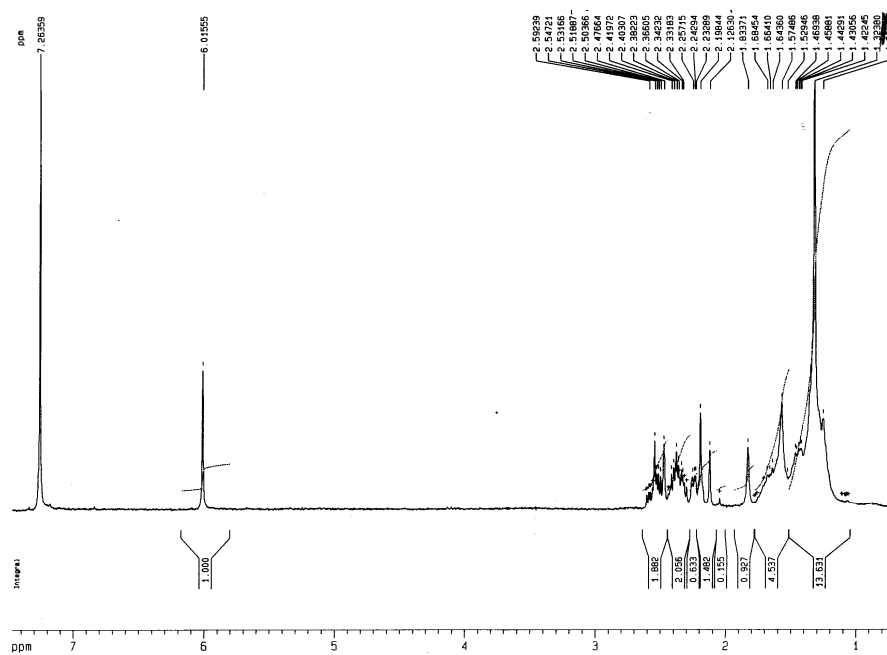
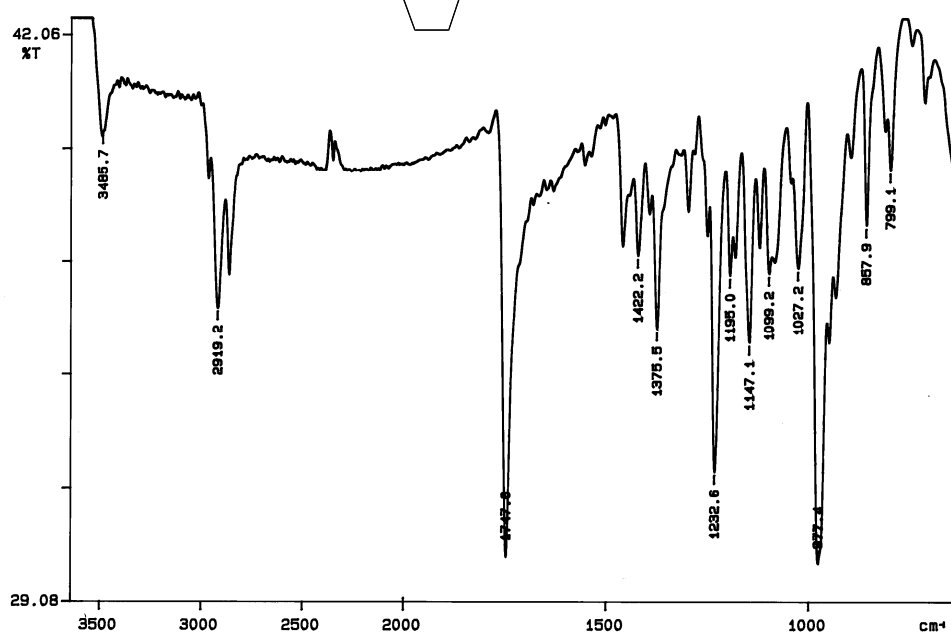


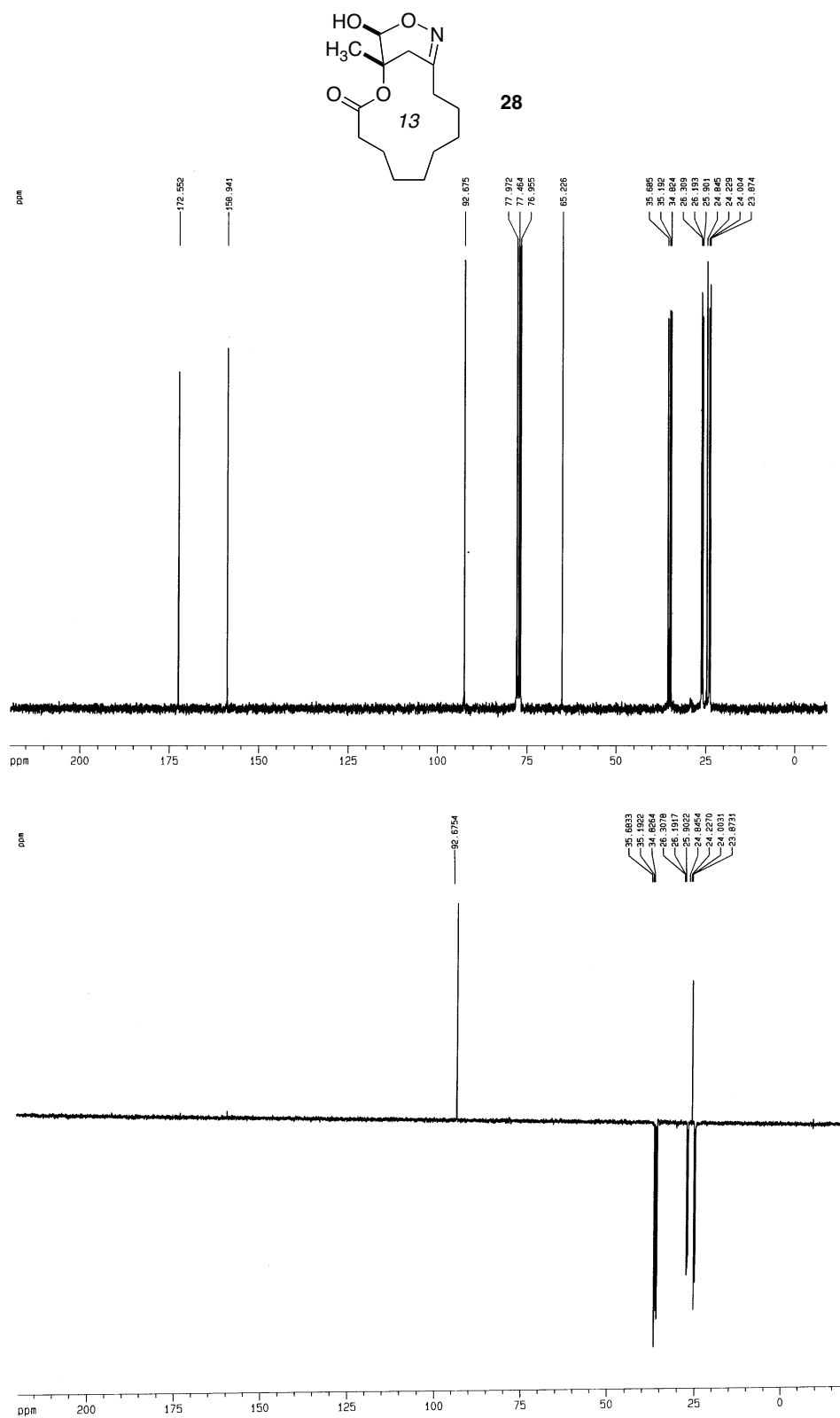


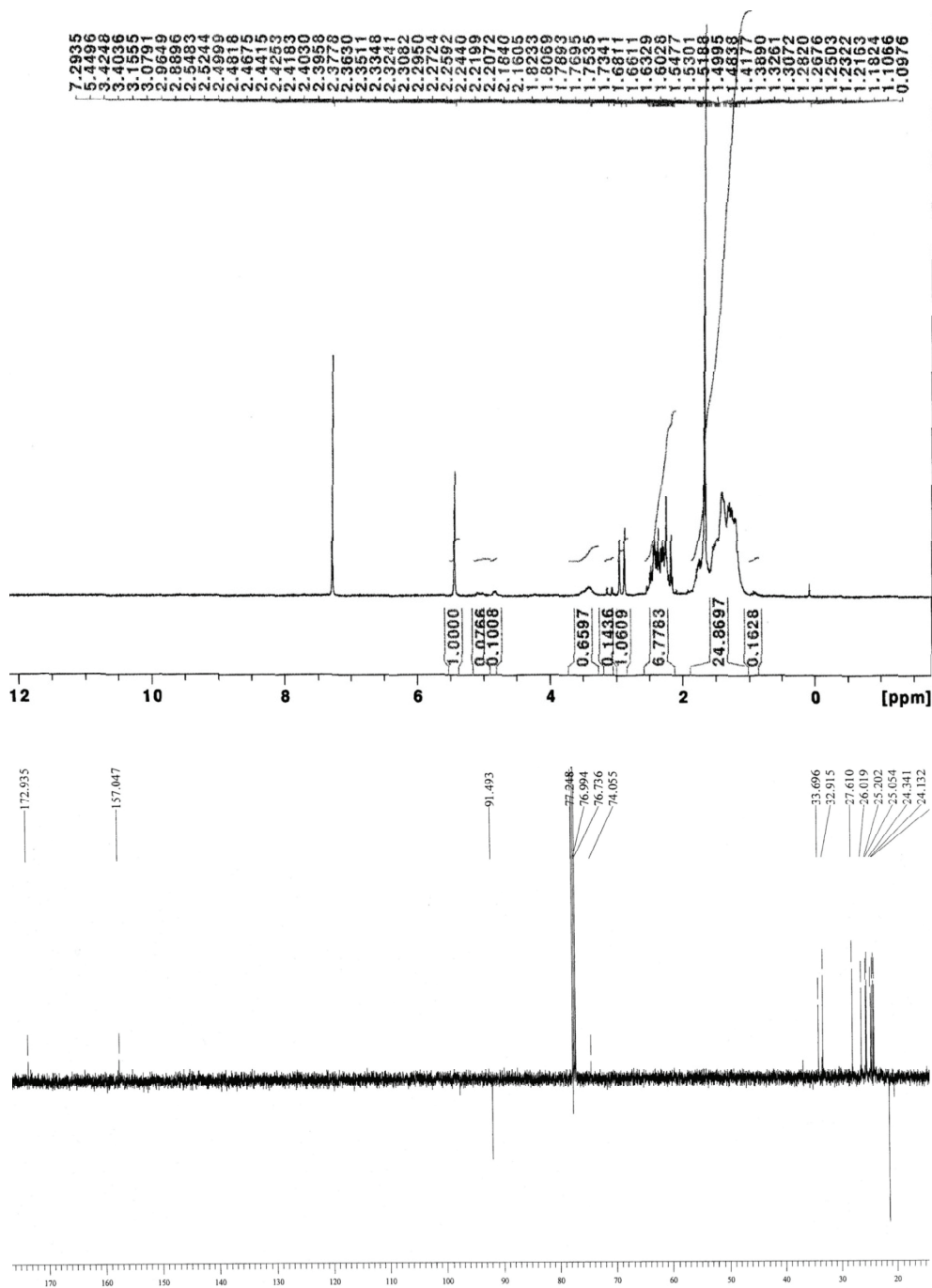
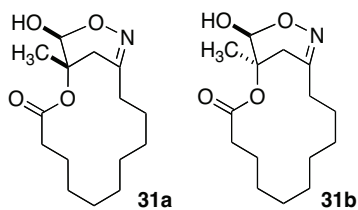


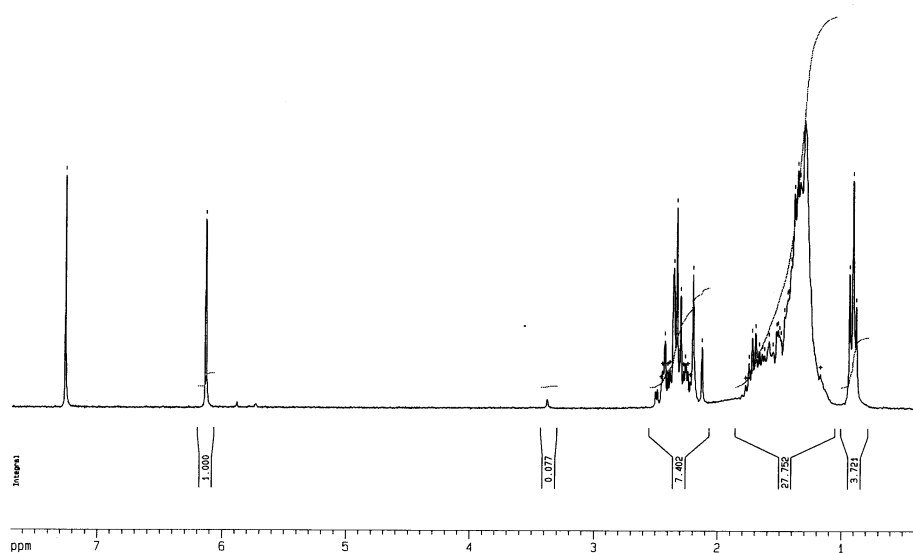
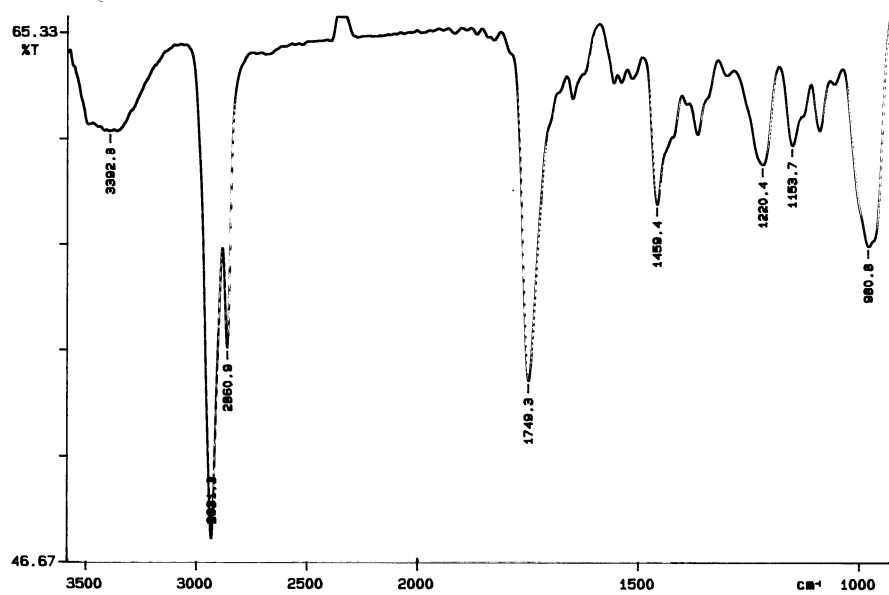
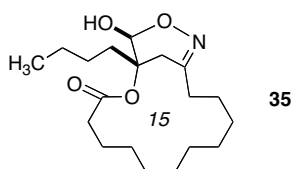


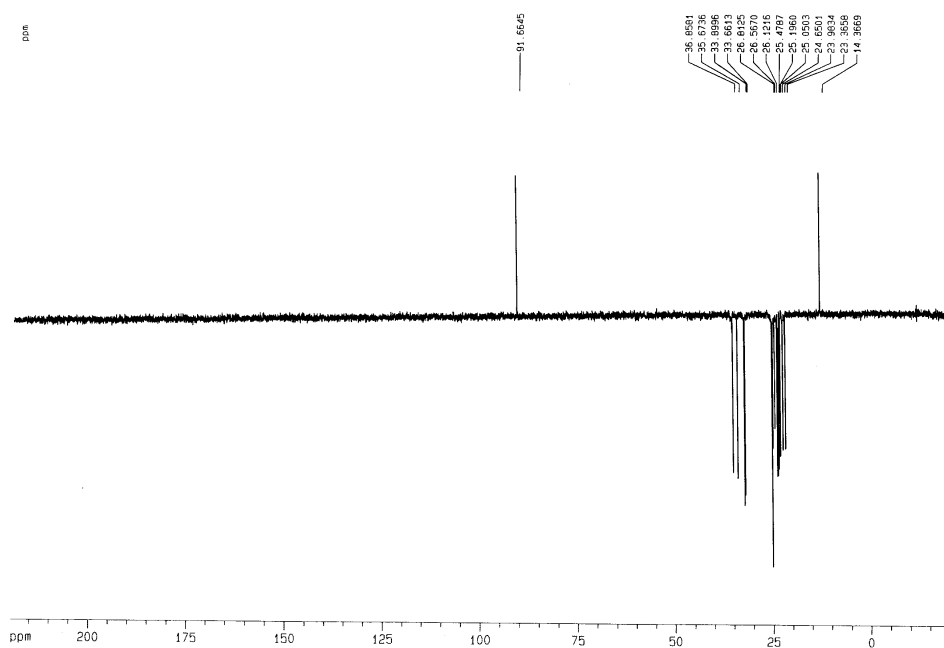
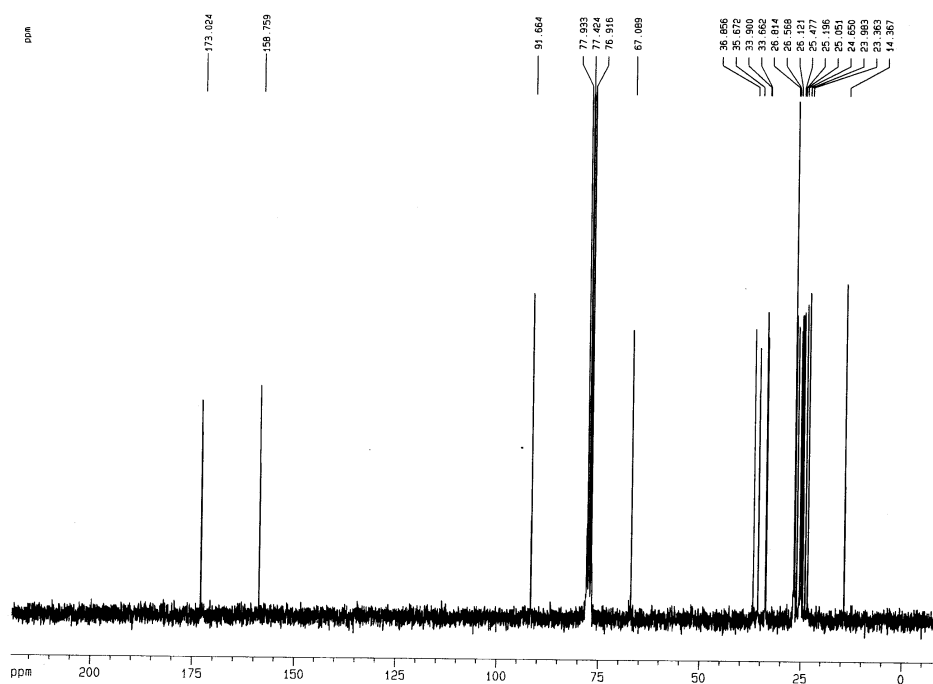
28

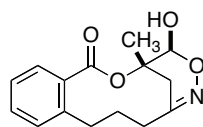




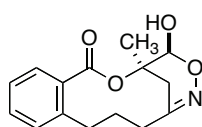




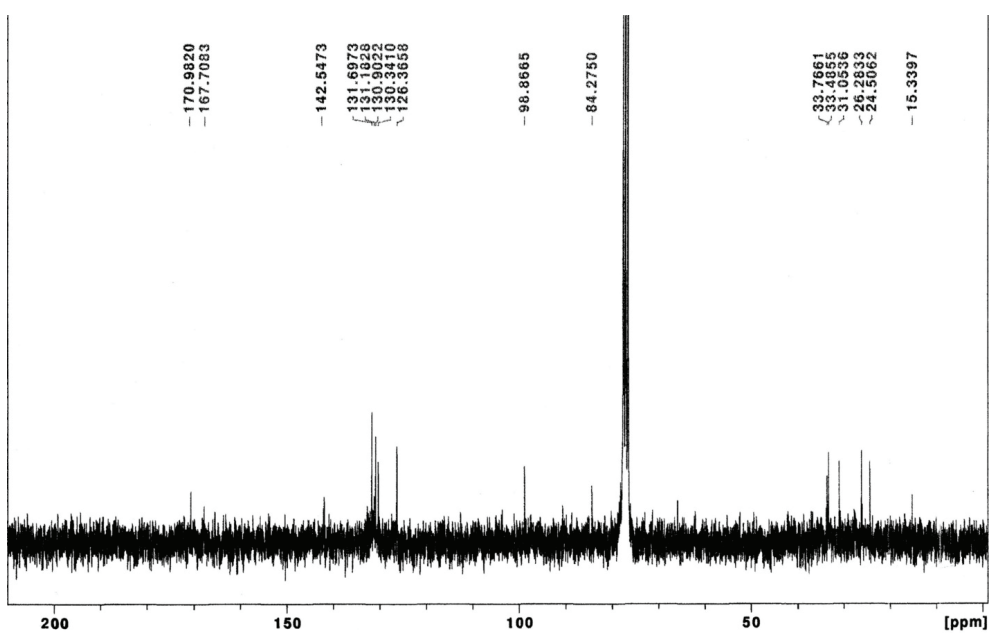
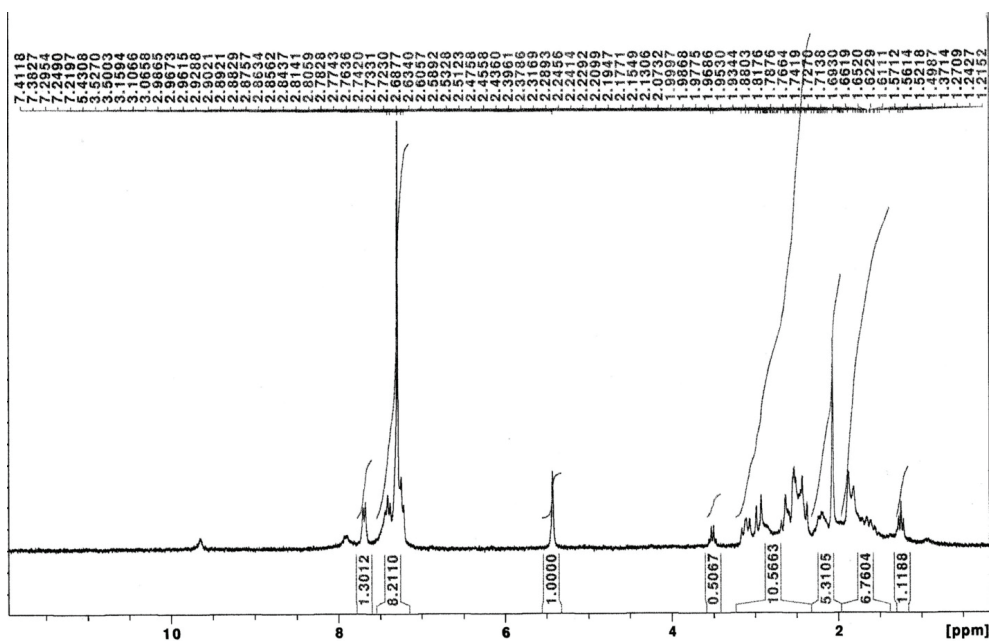


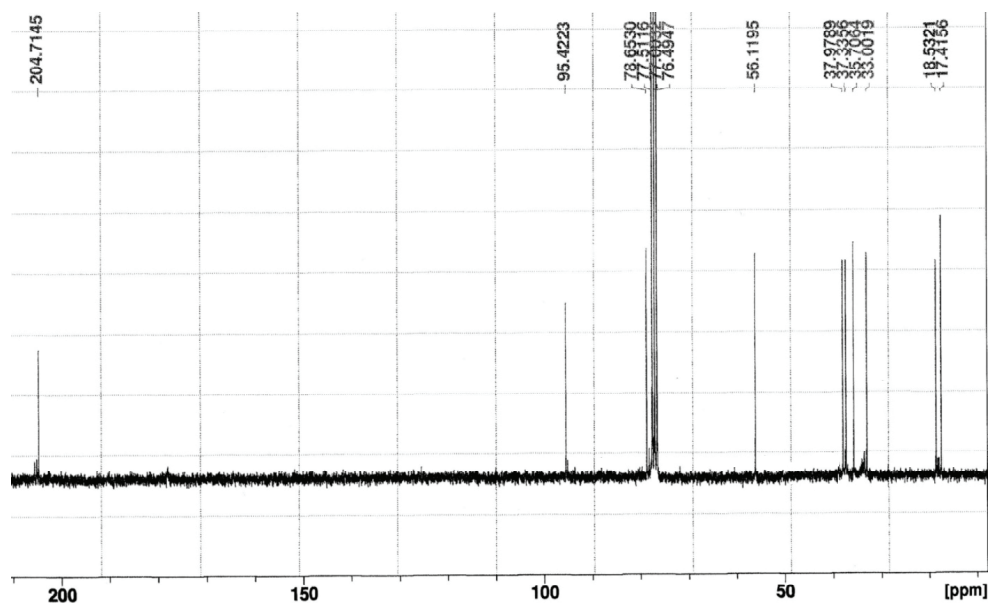
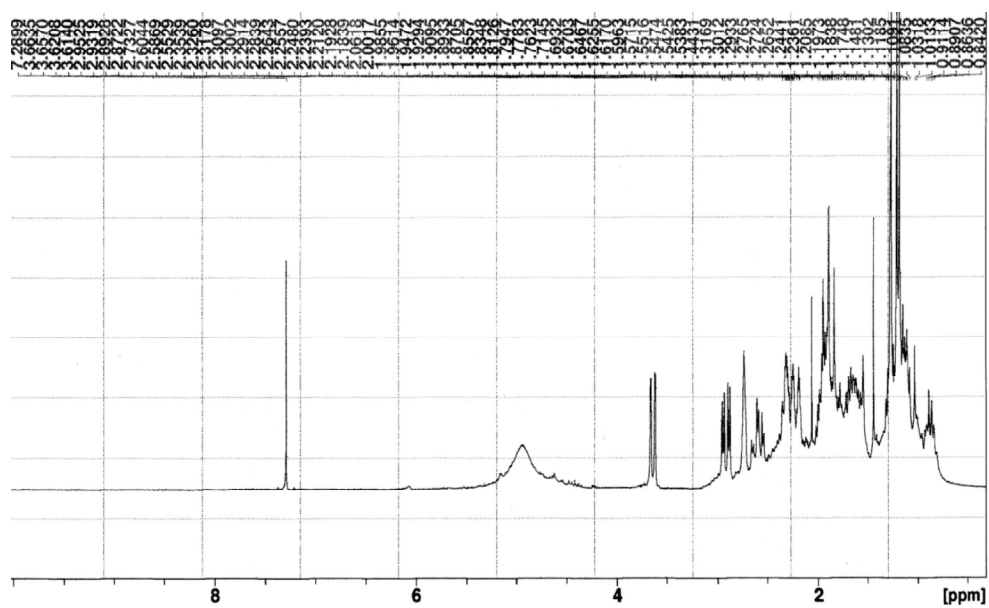
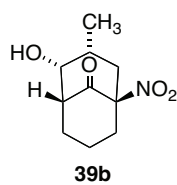


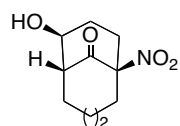
36a



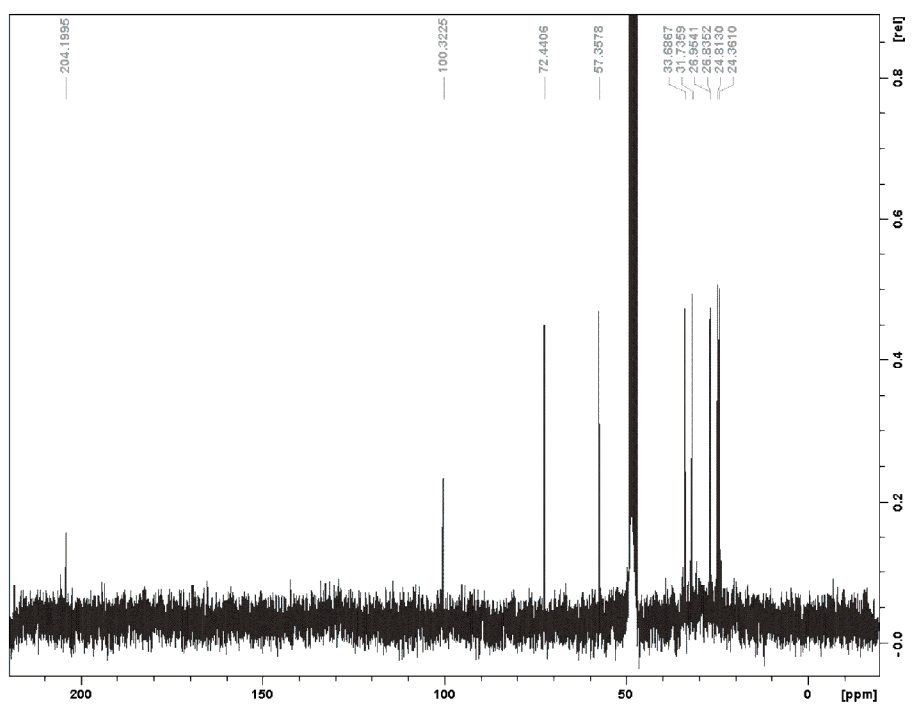
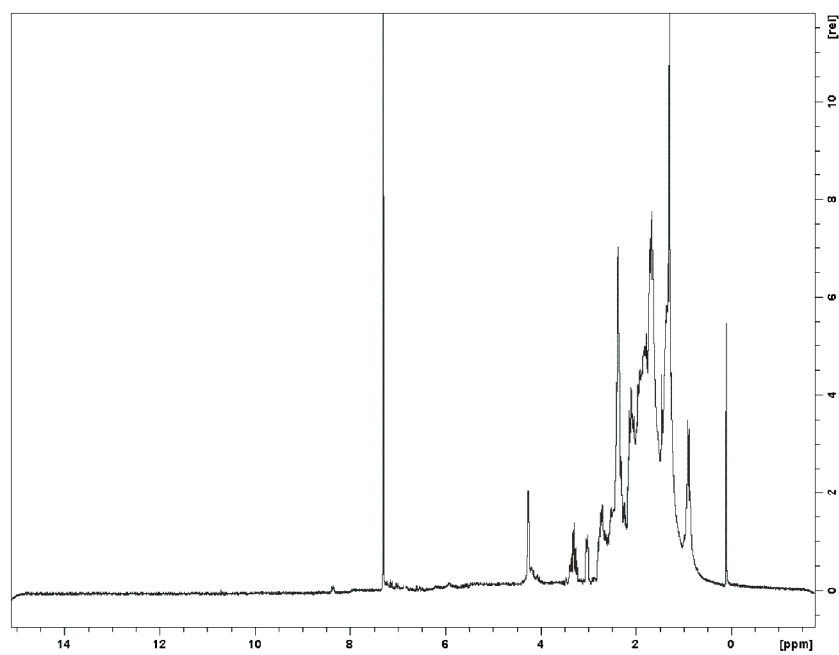
36b

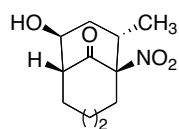




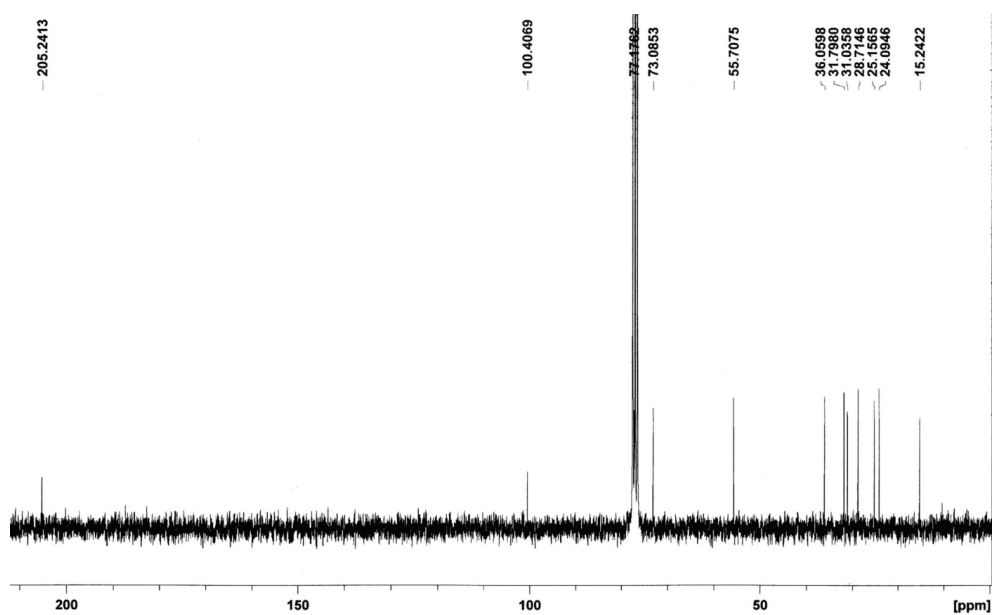
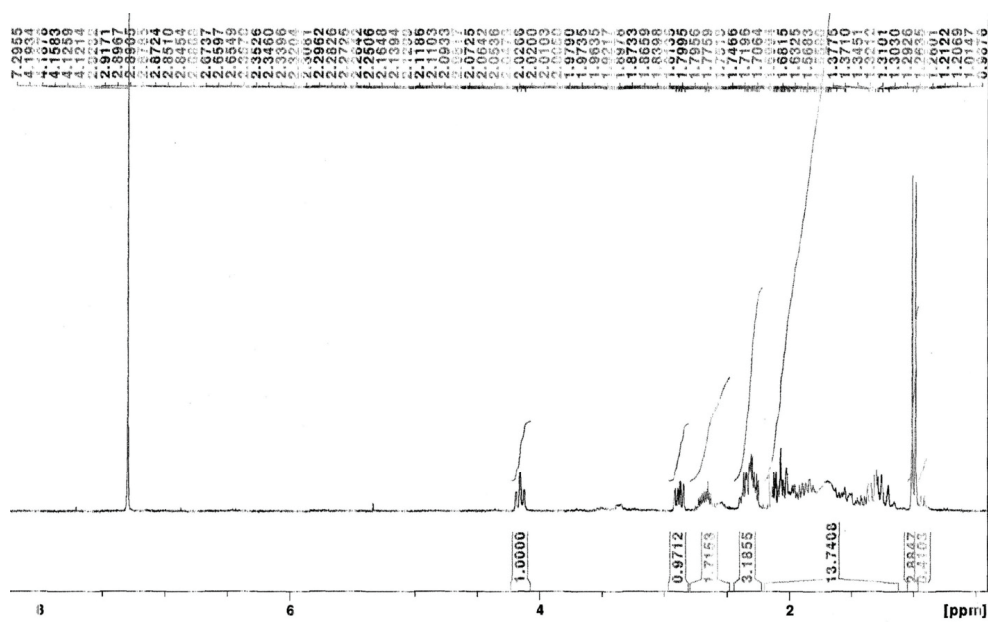


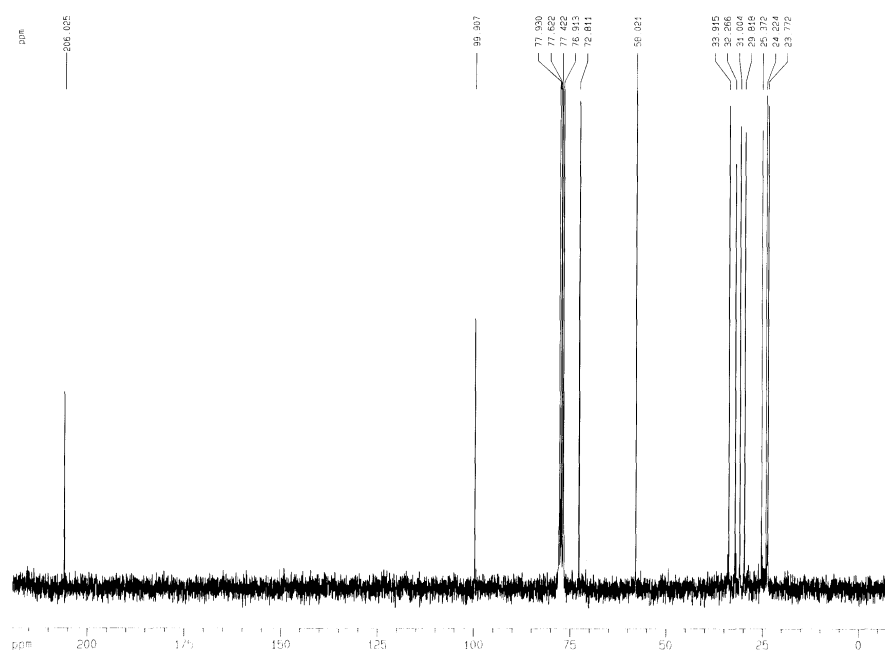
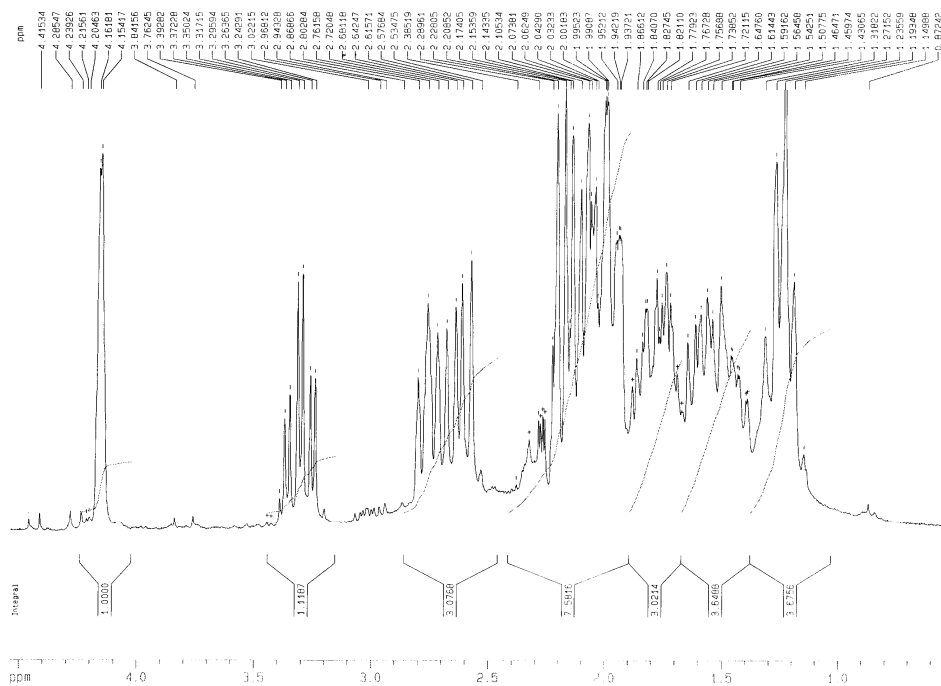
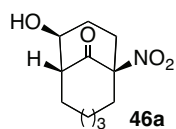
41a

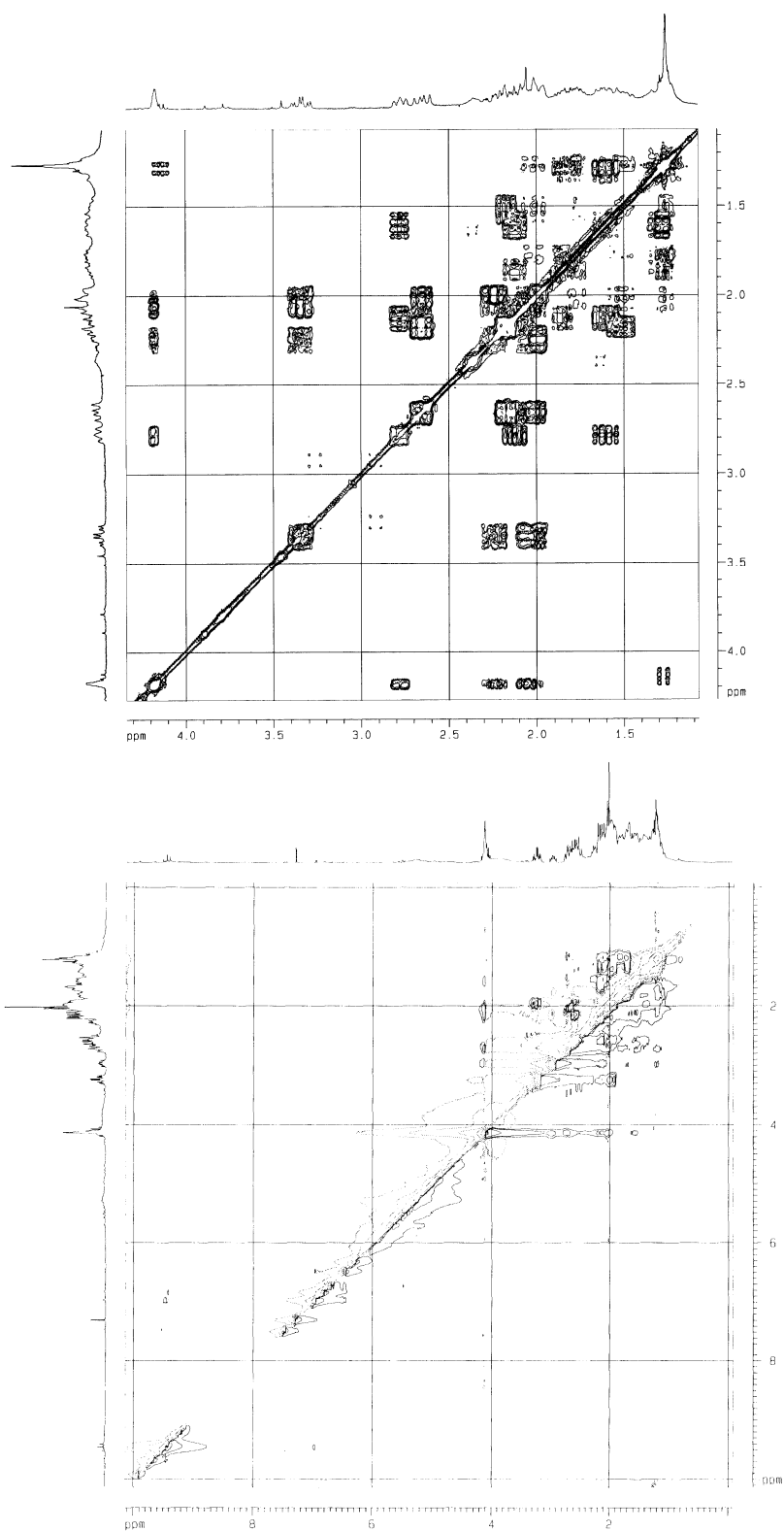


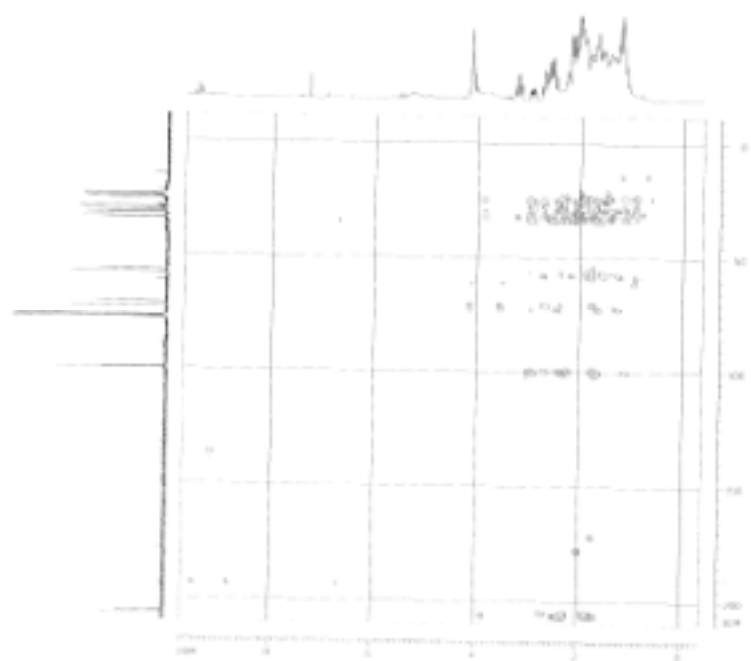
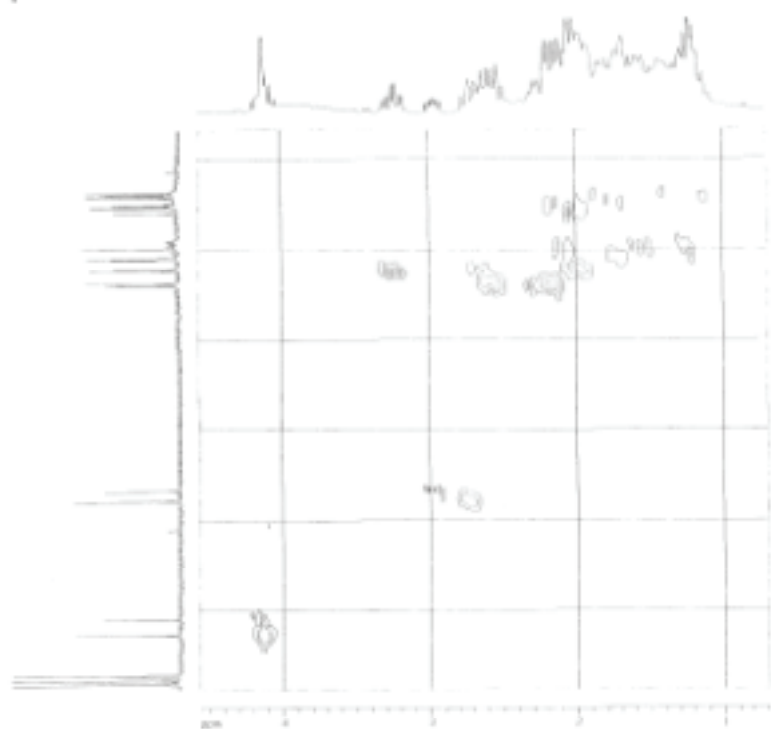


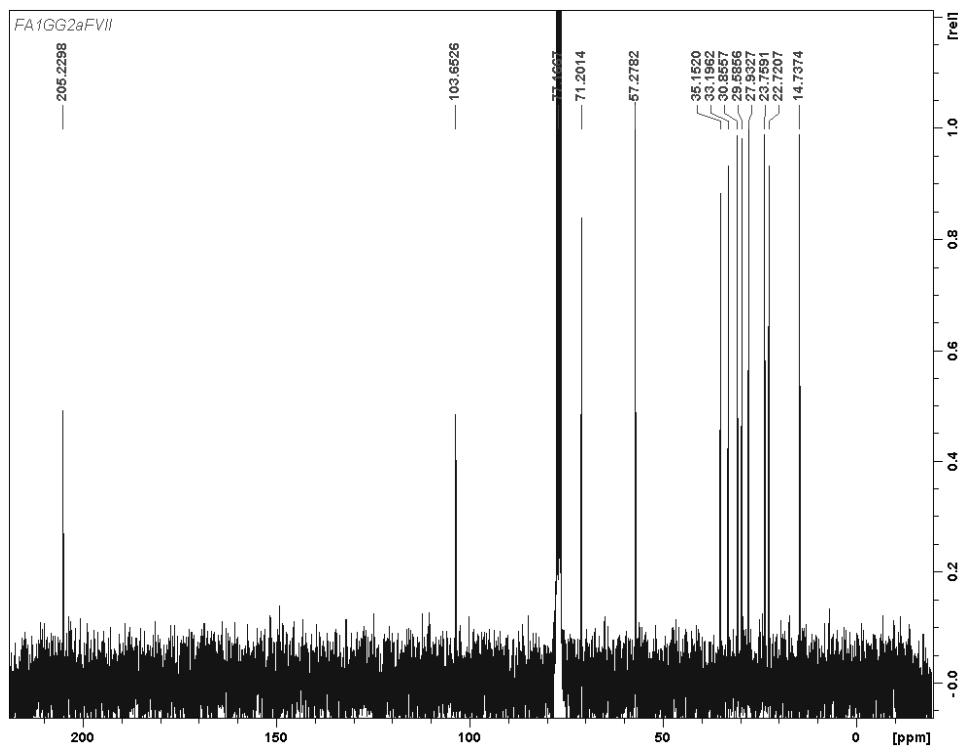
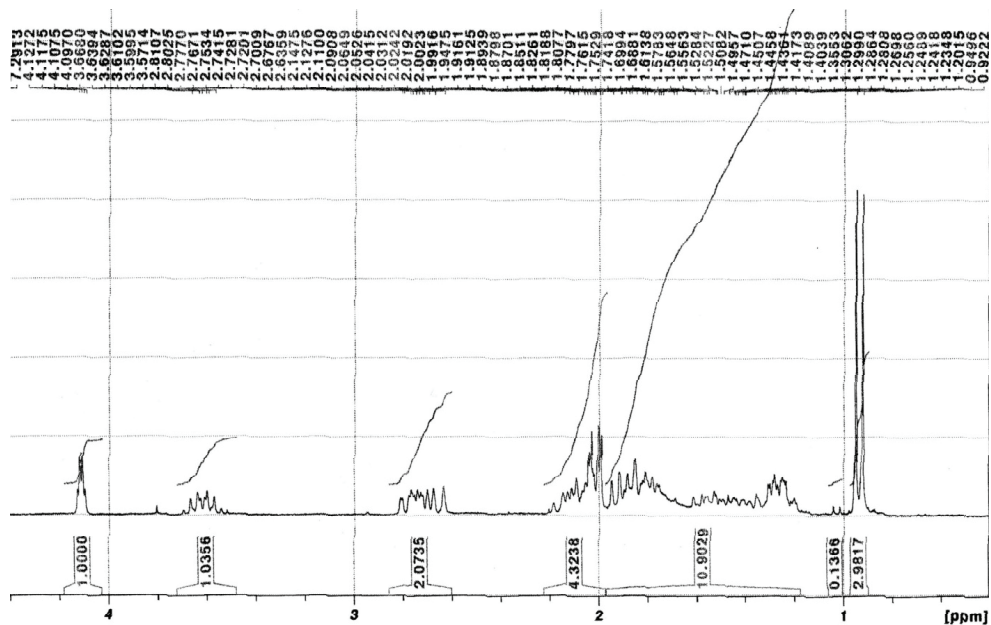
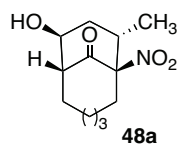
45a

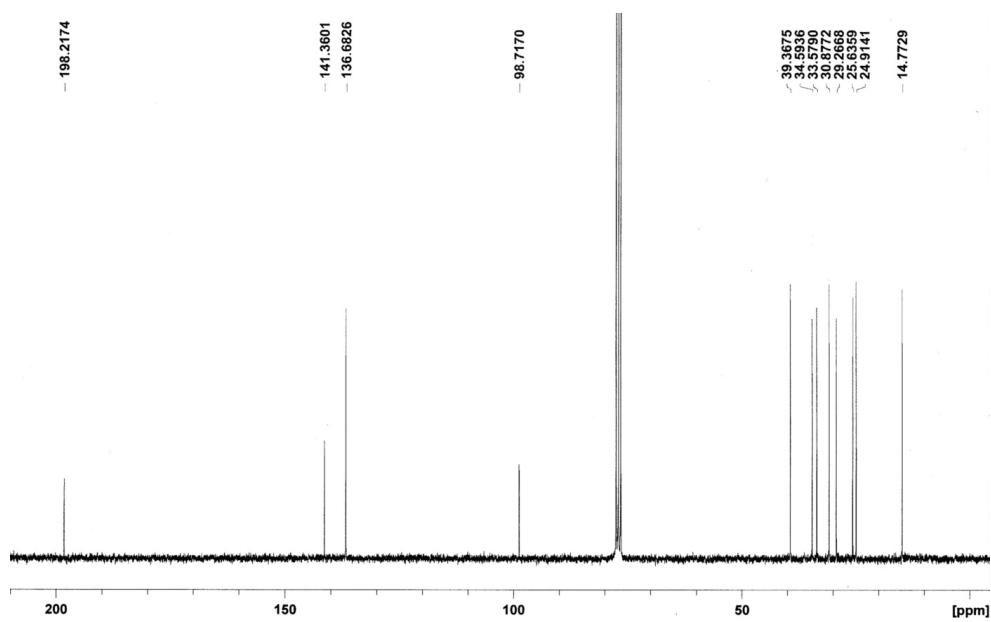
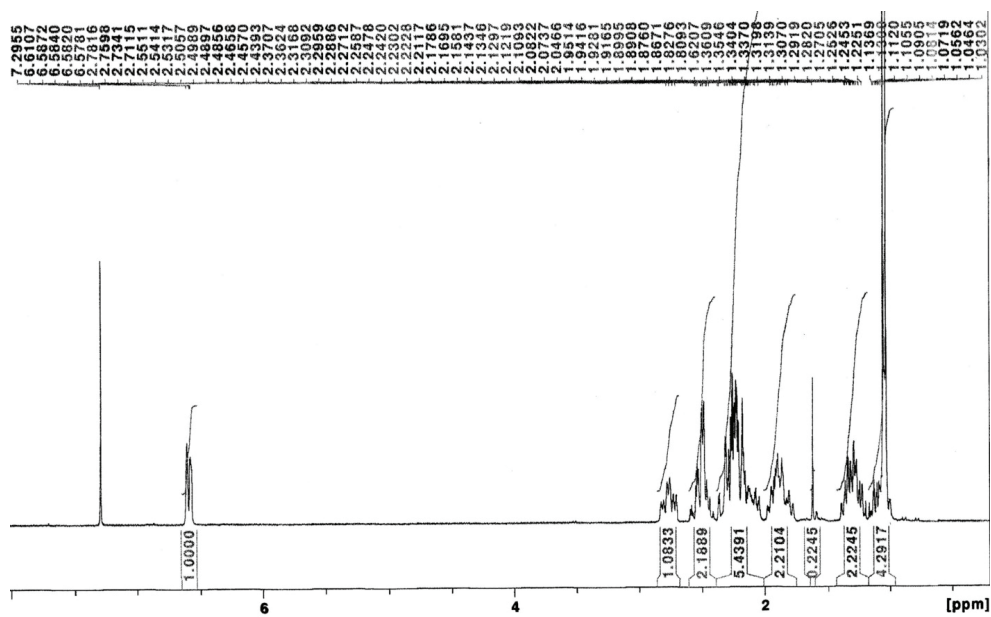
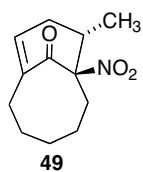


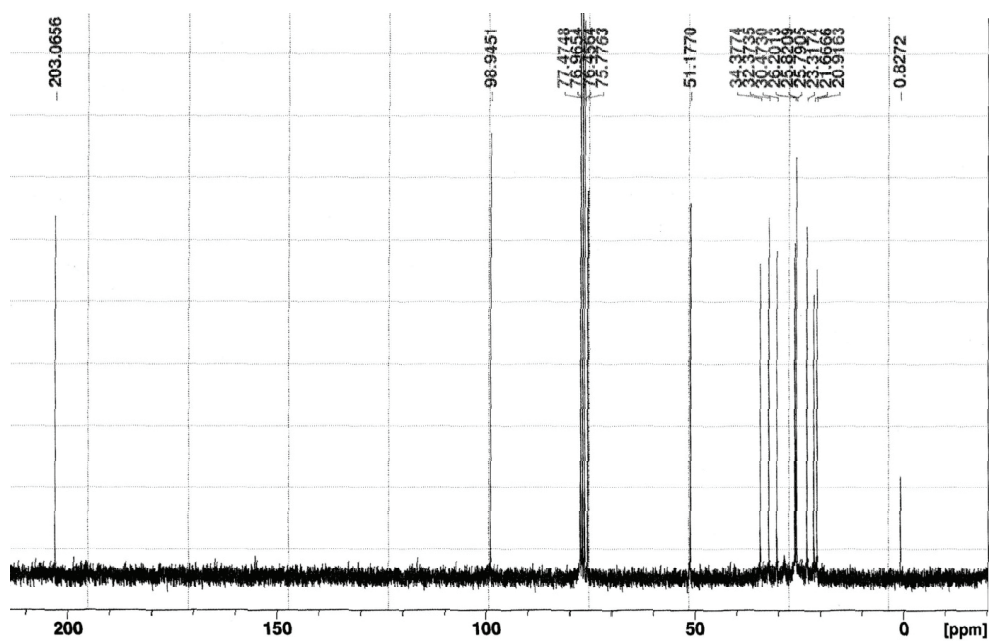
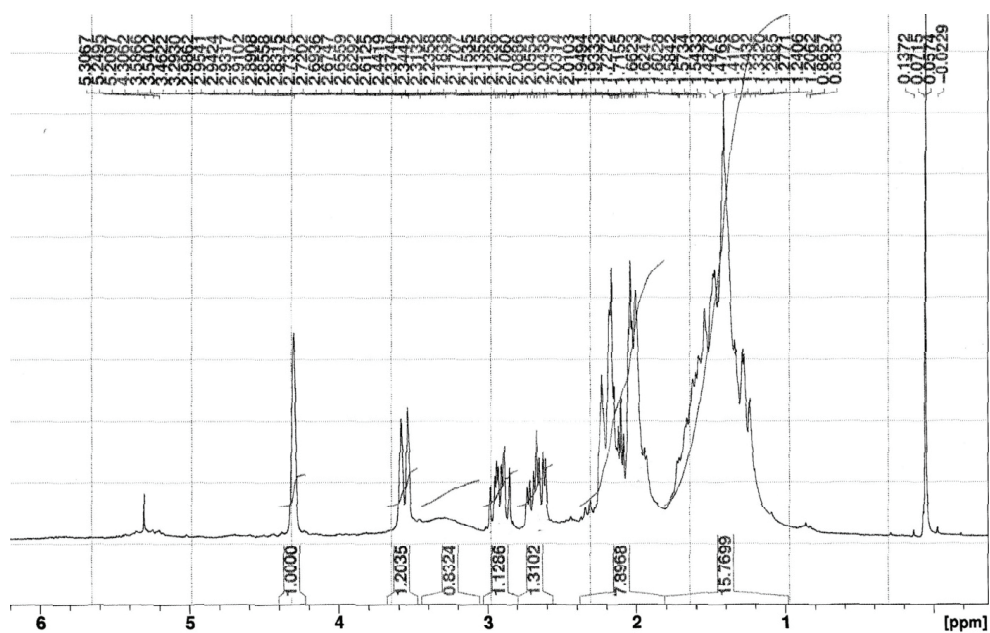
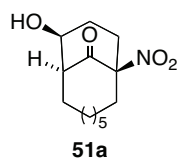


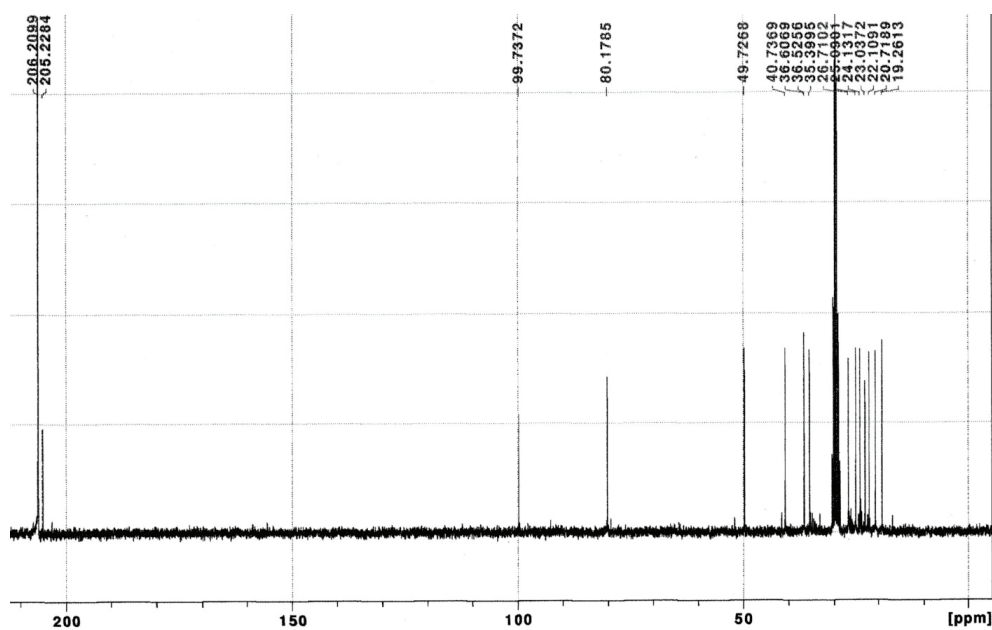
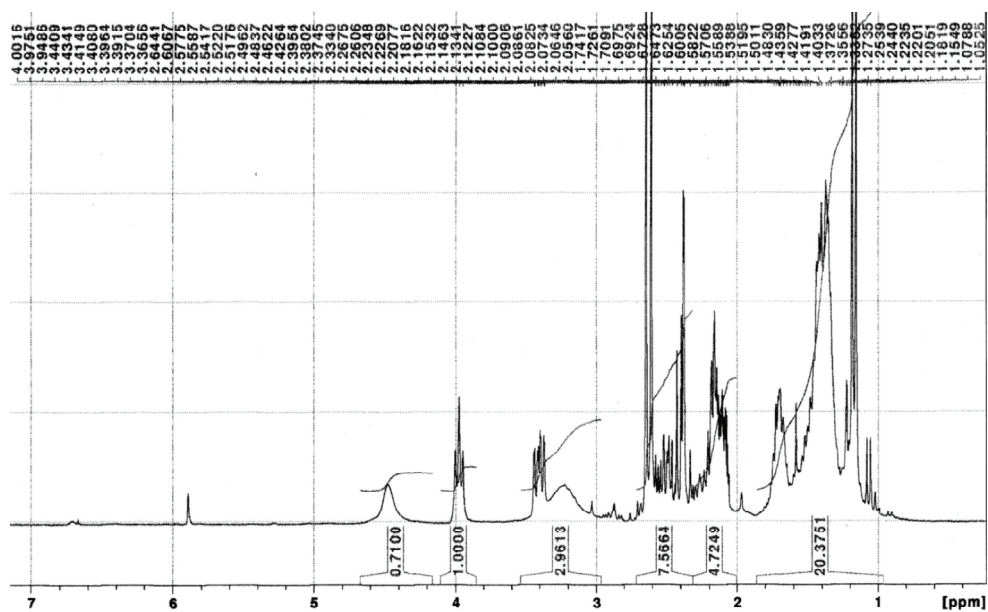
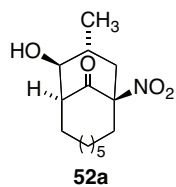


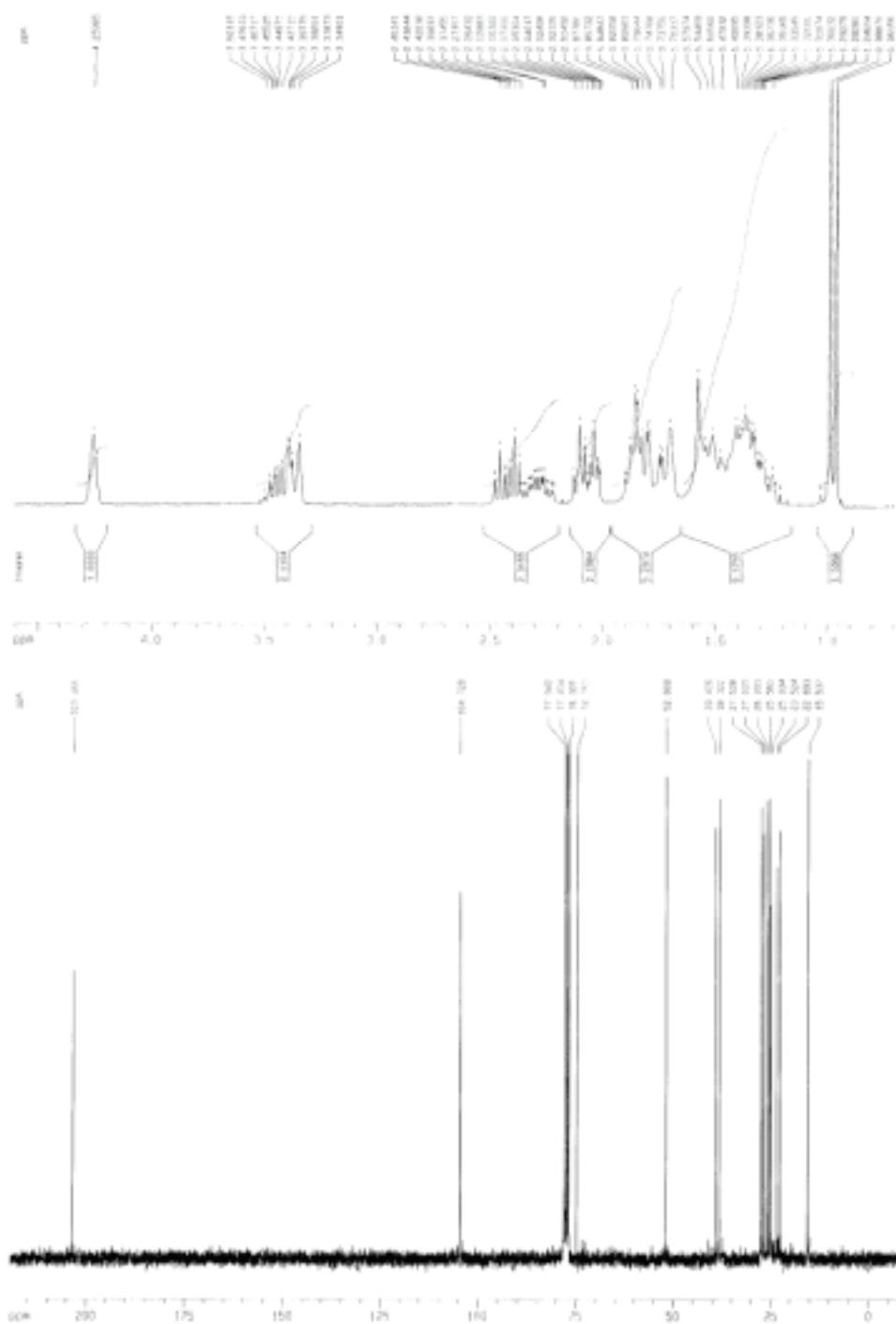
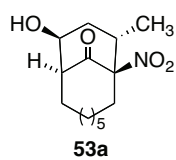


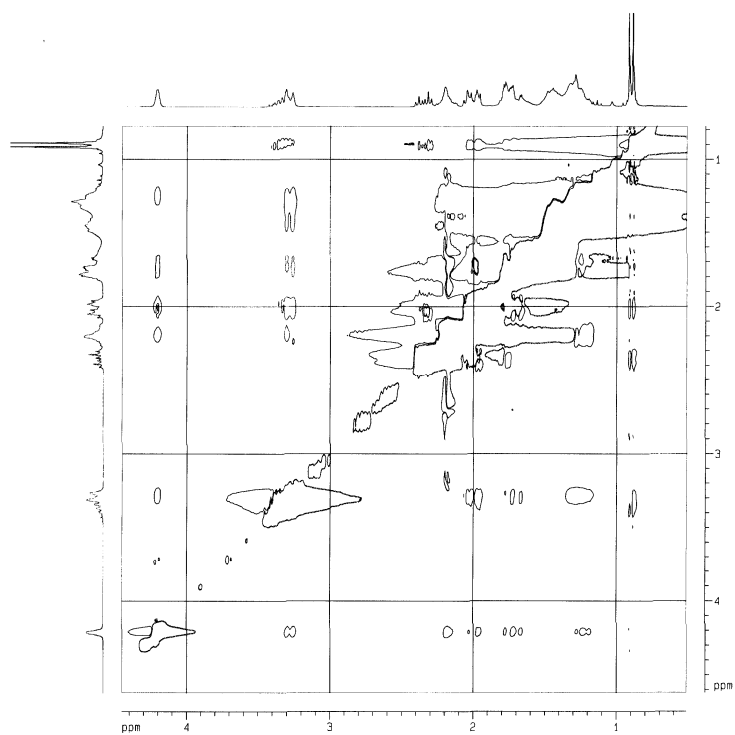
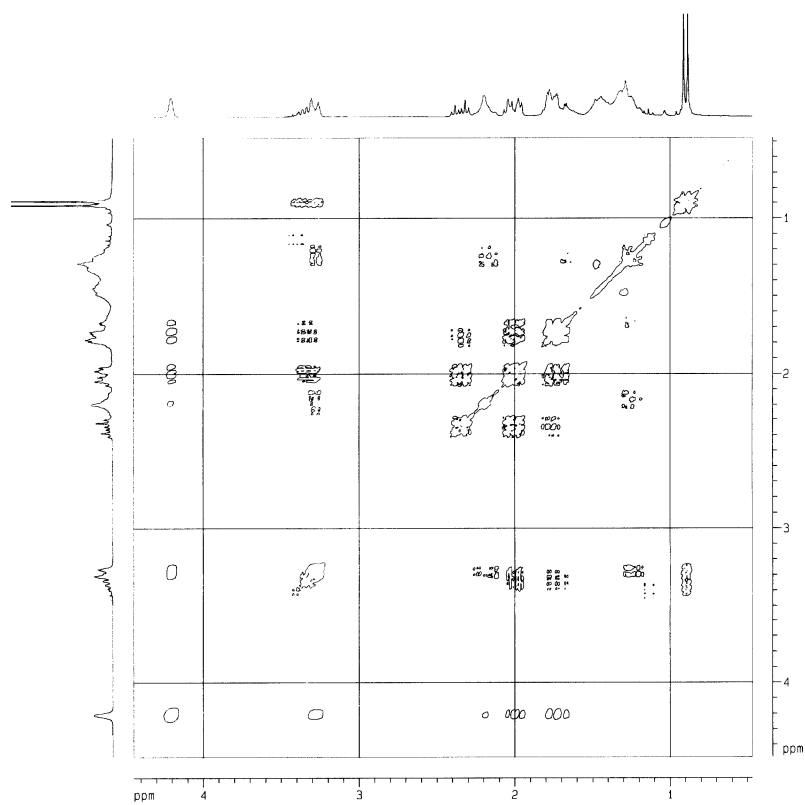


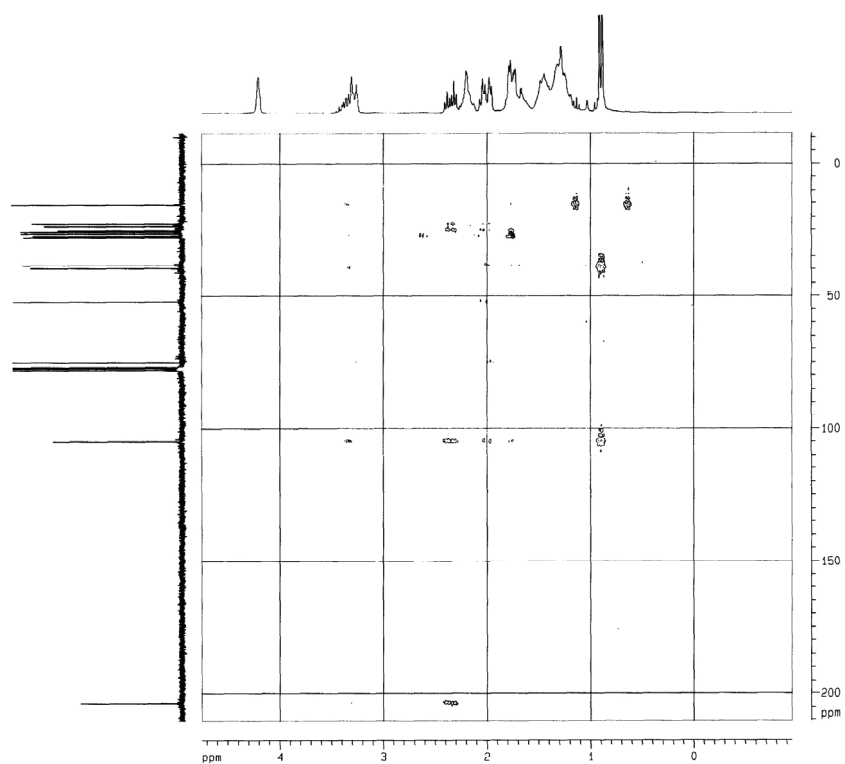
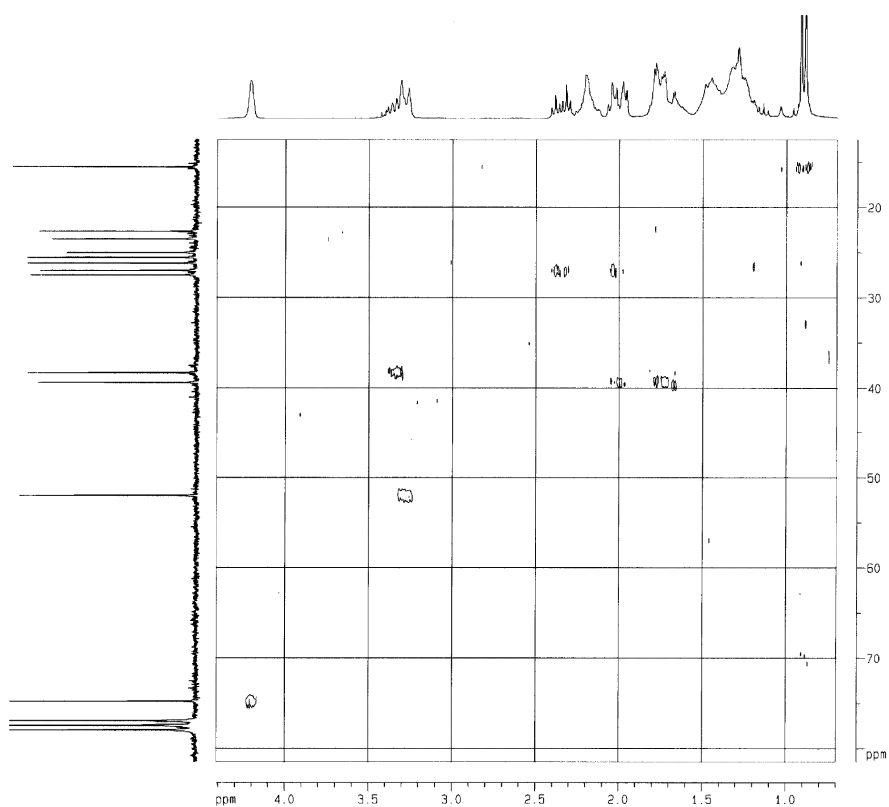


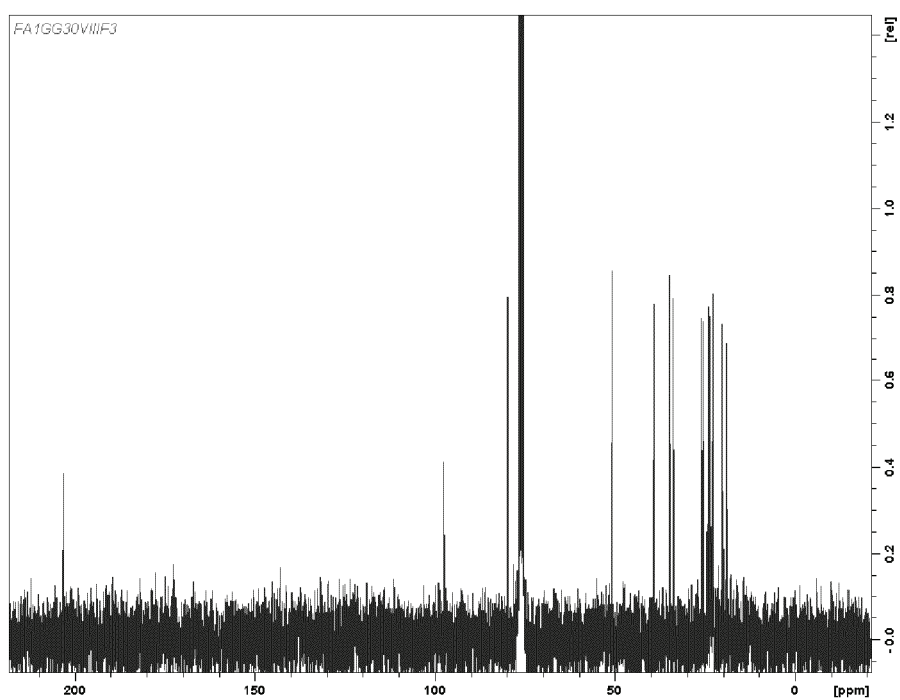
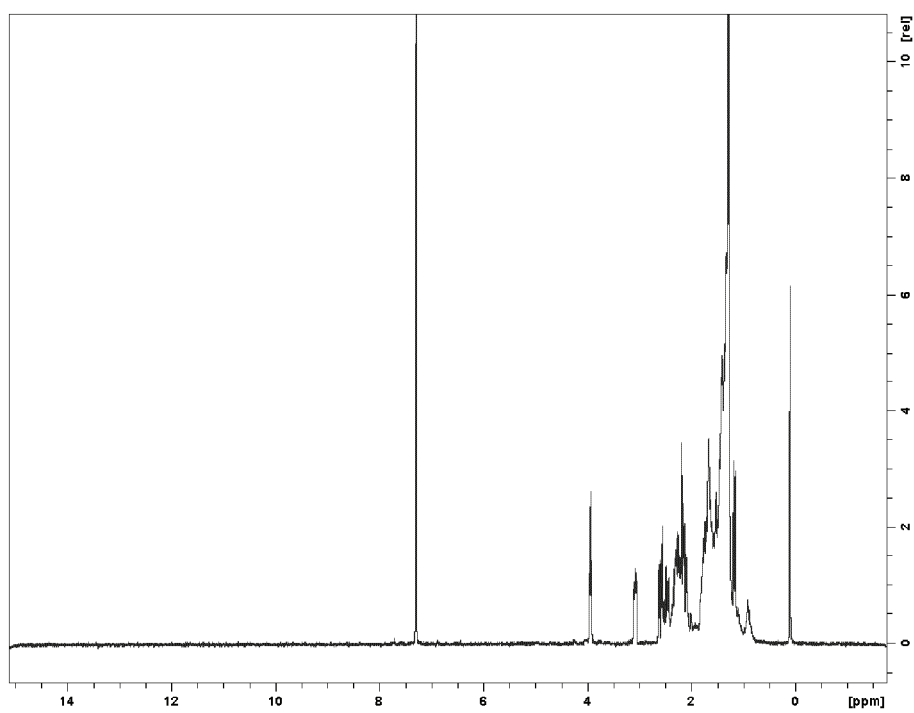
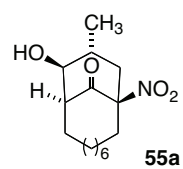


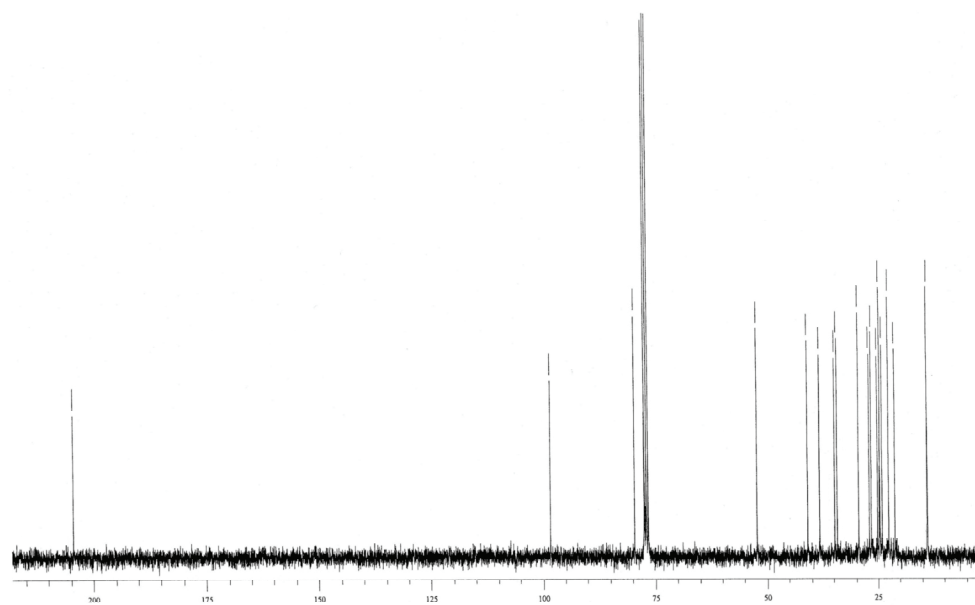
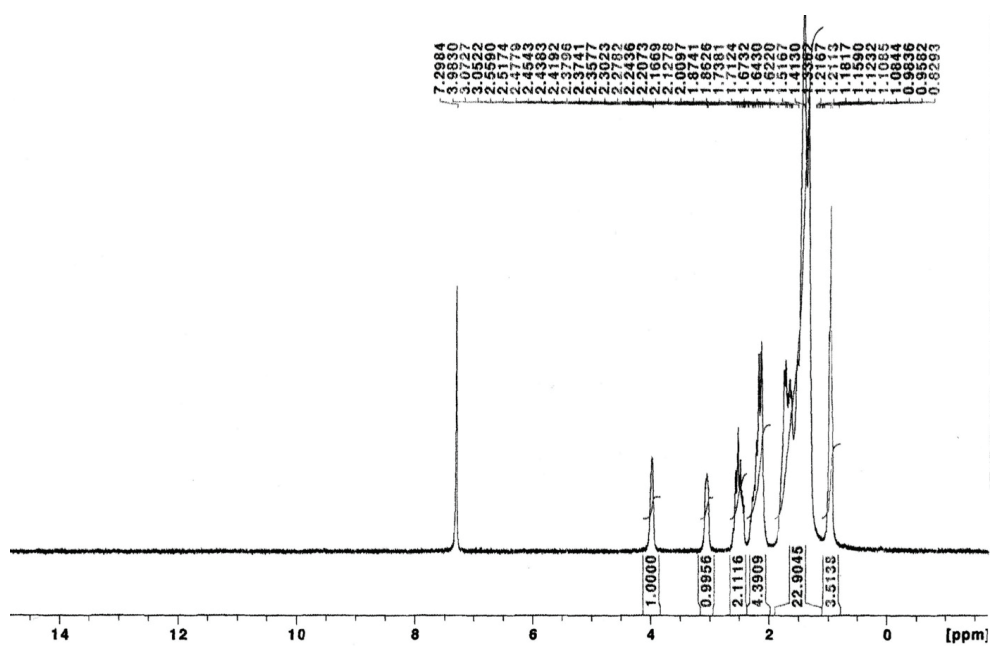
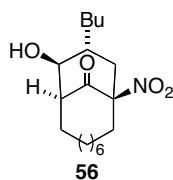


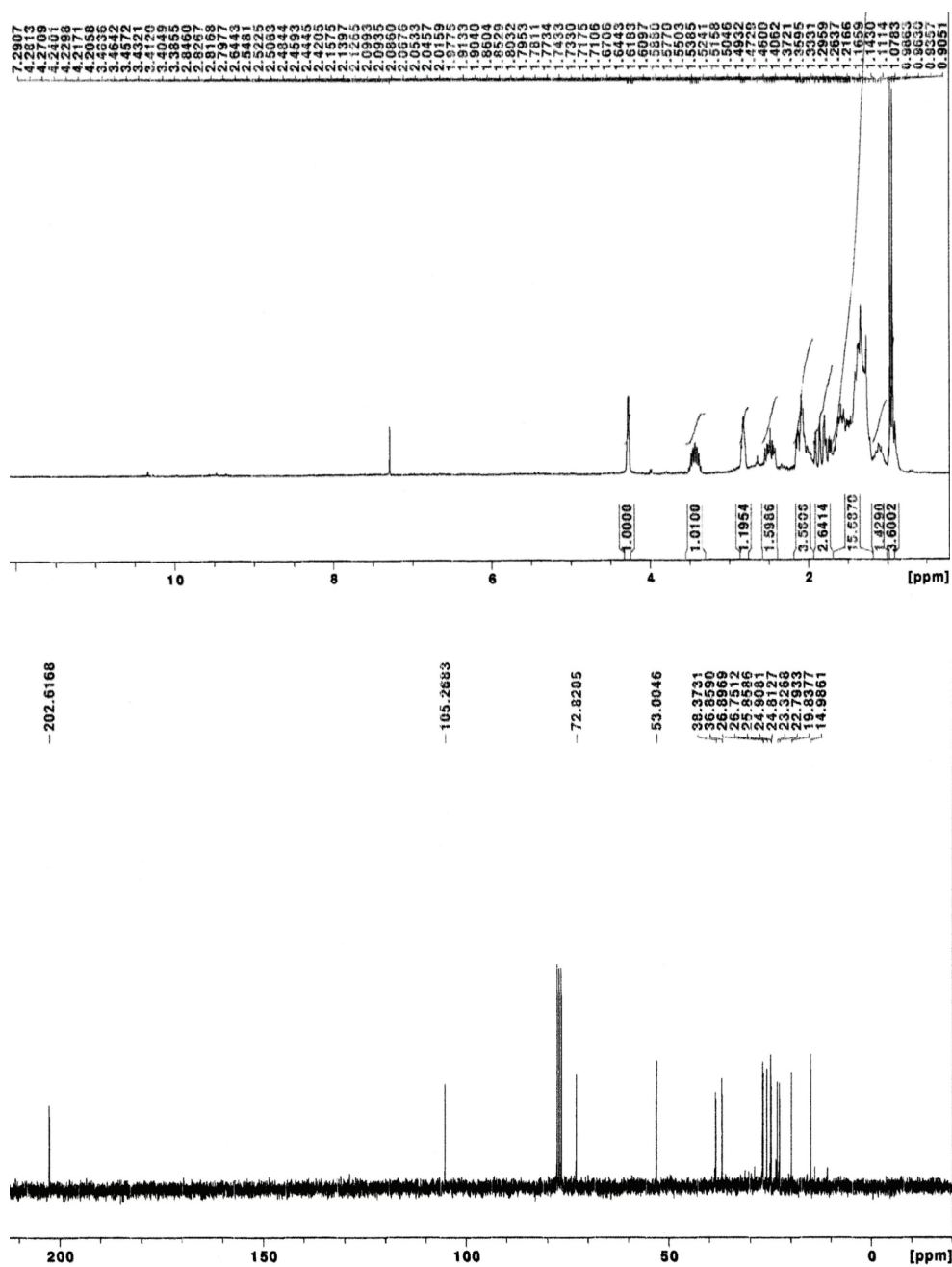
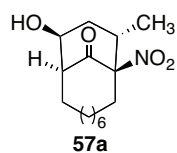


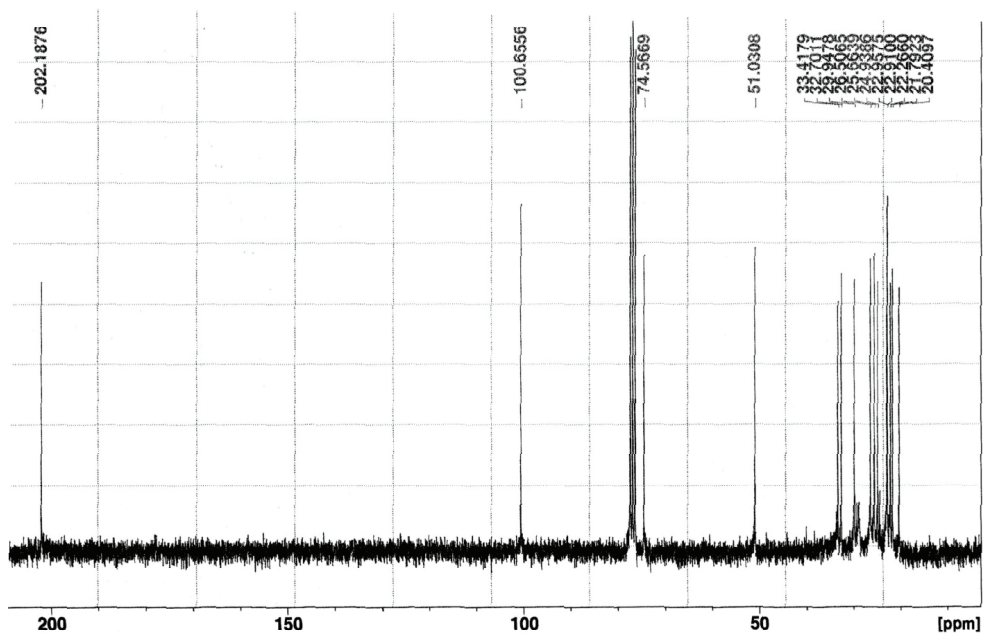
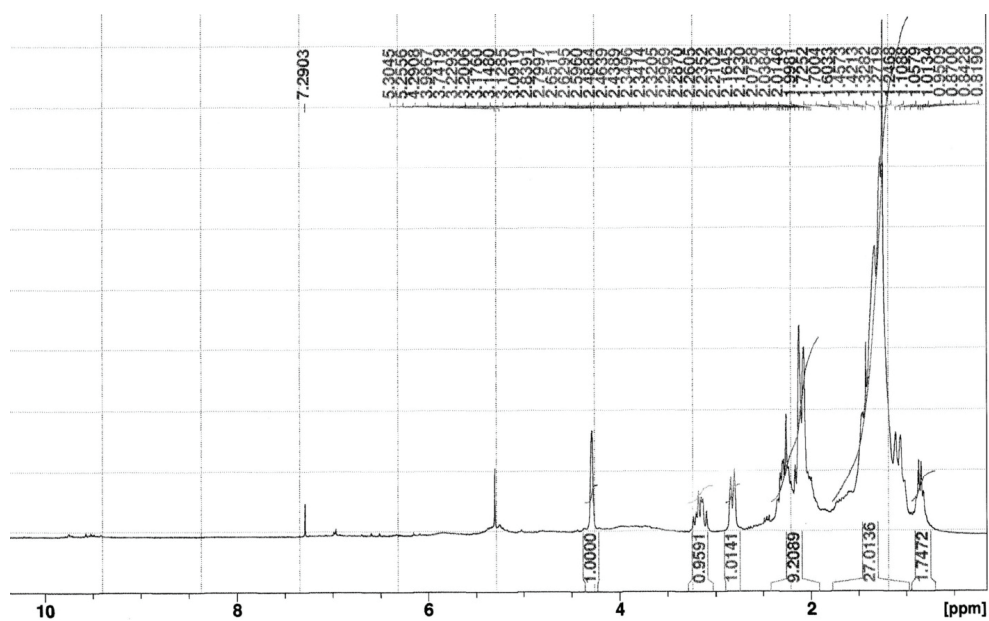
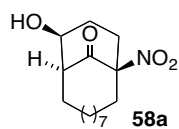


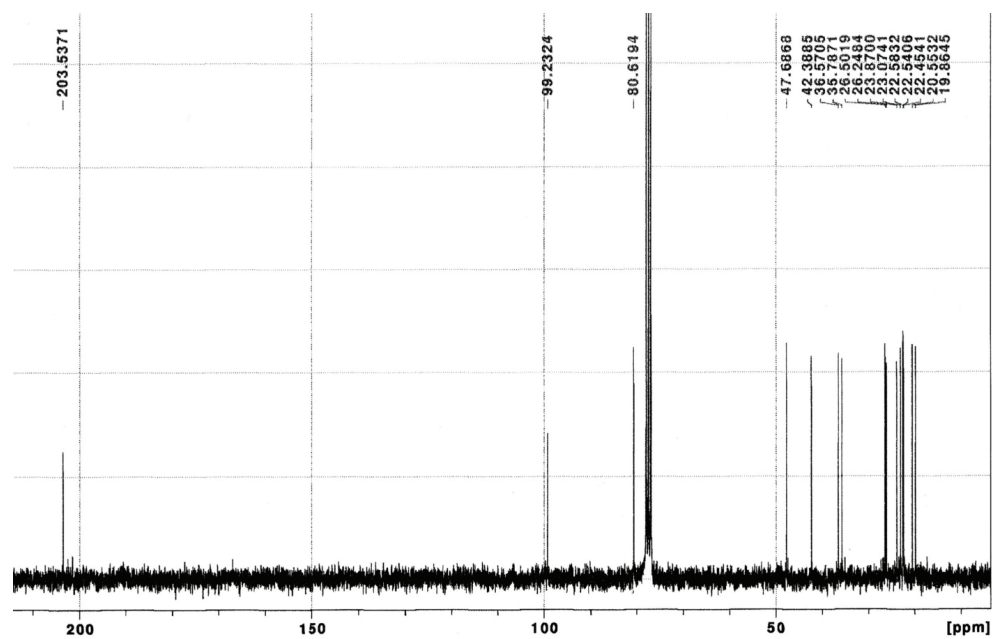
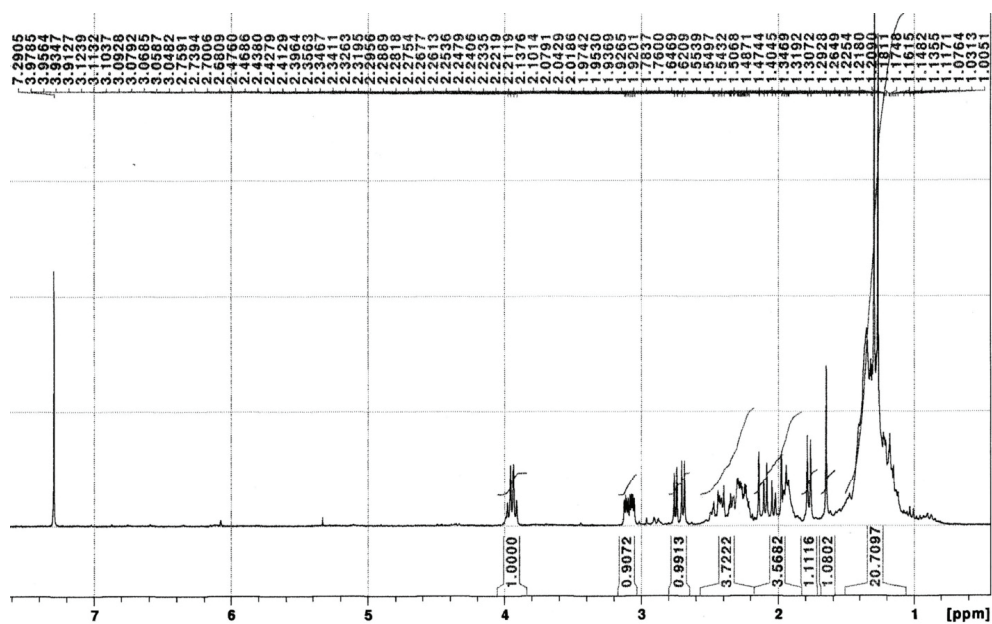
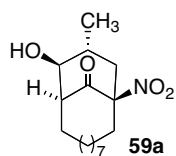


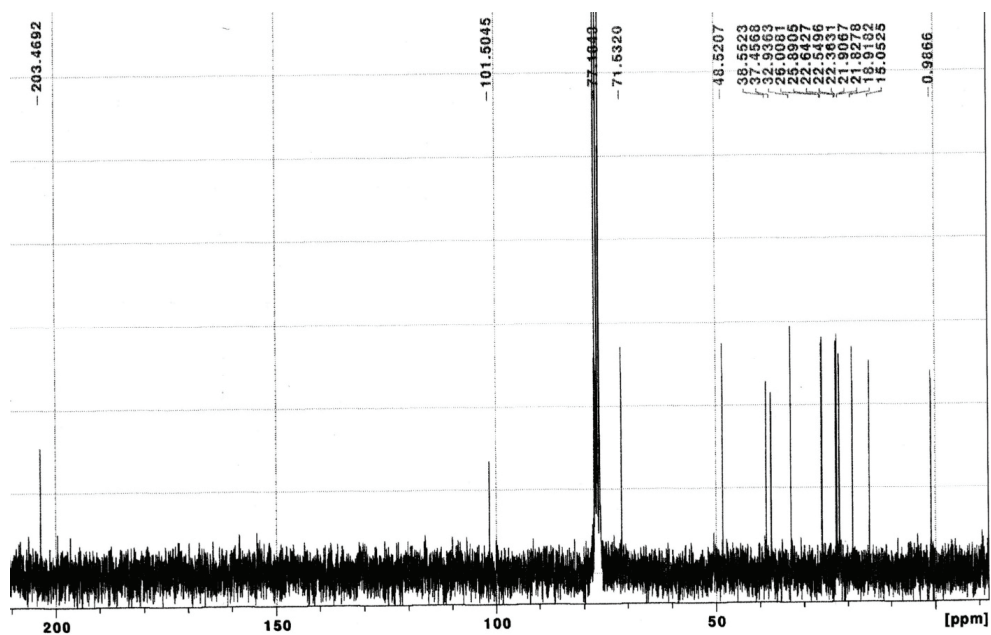
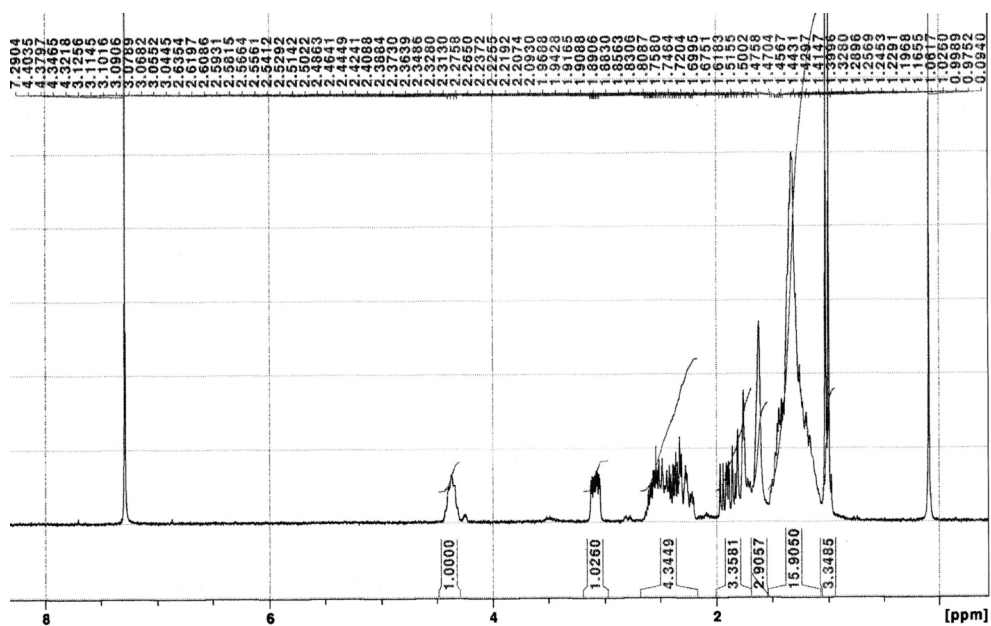
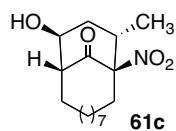


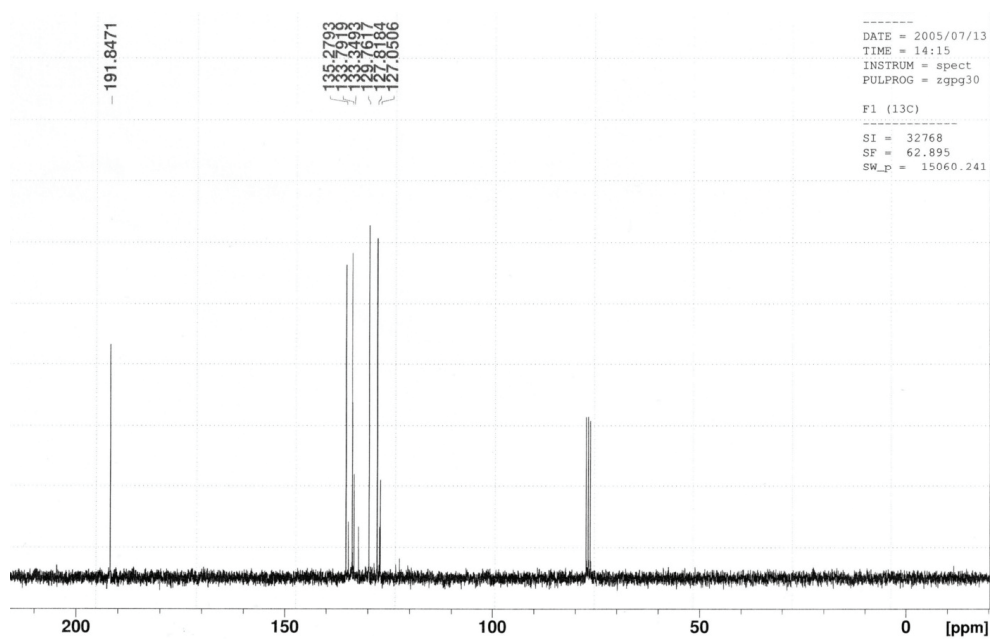
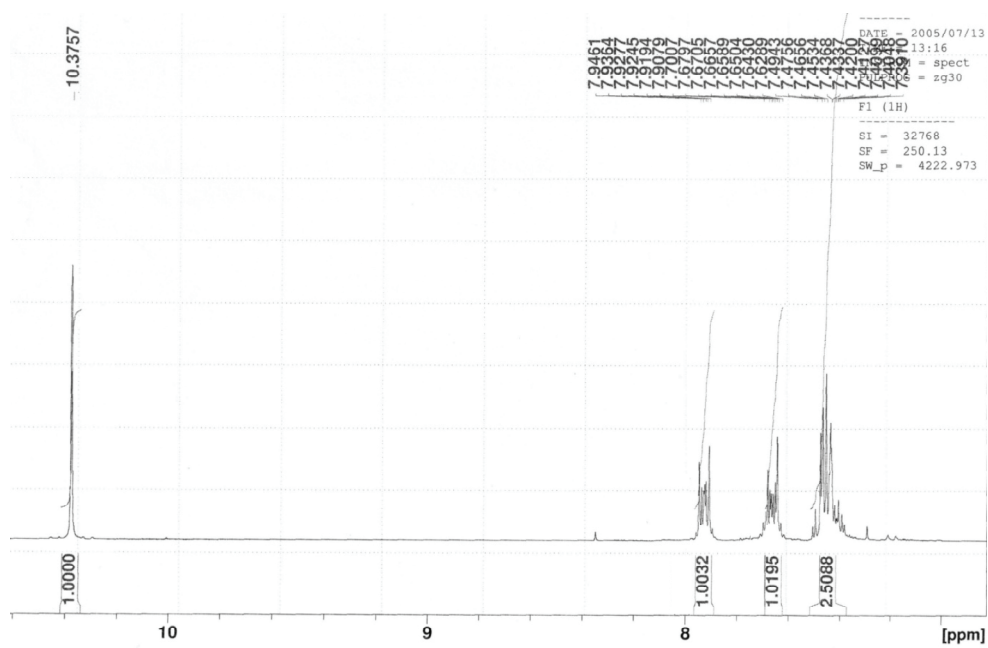
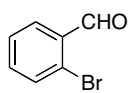


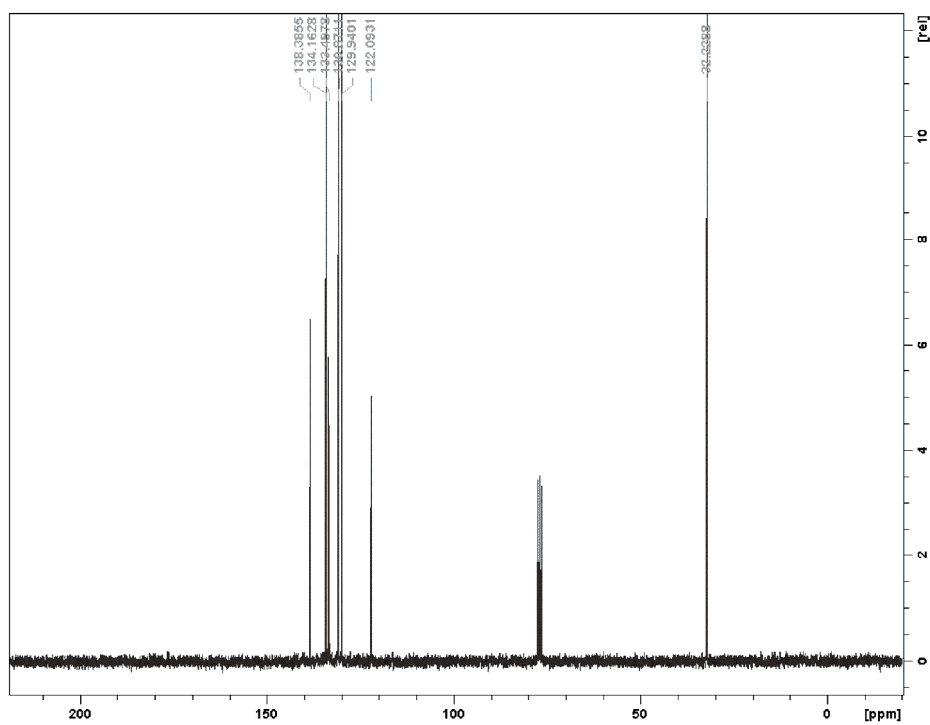
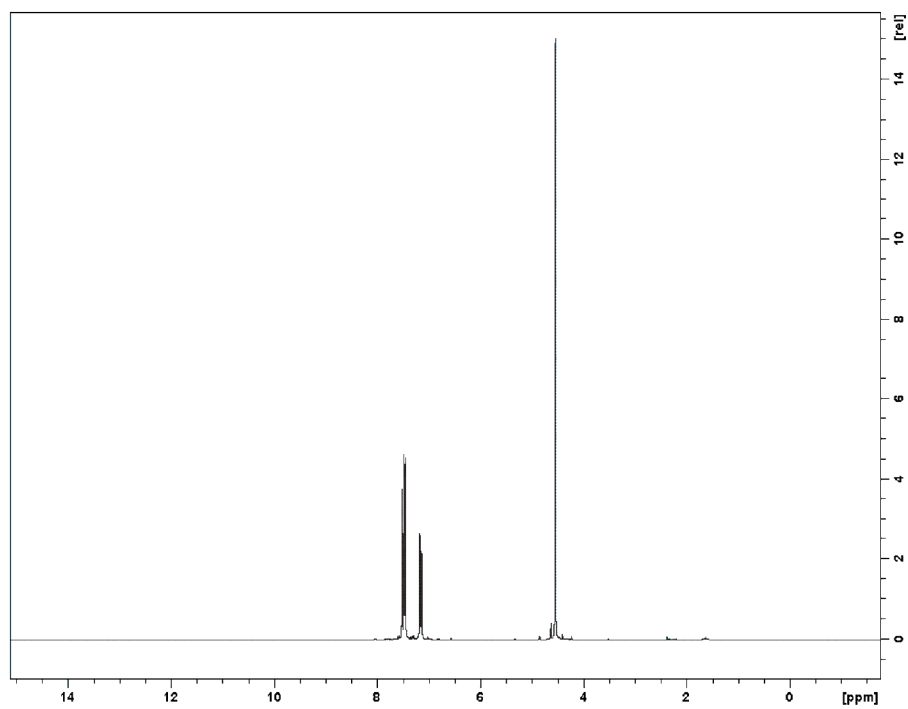
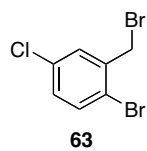


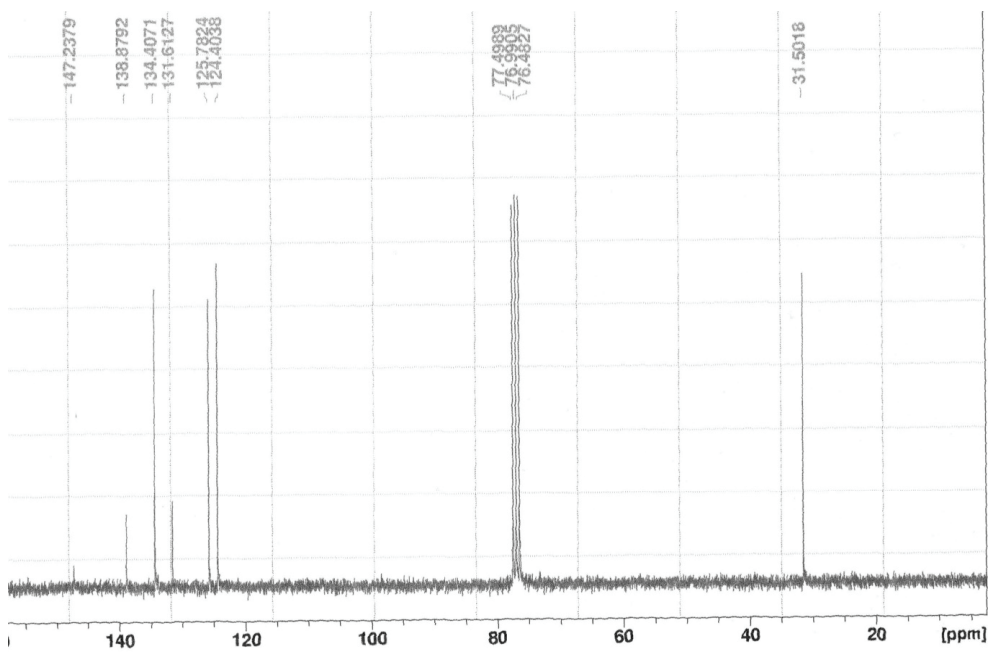
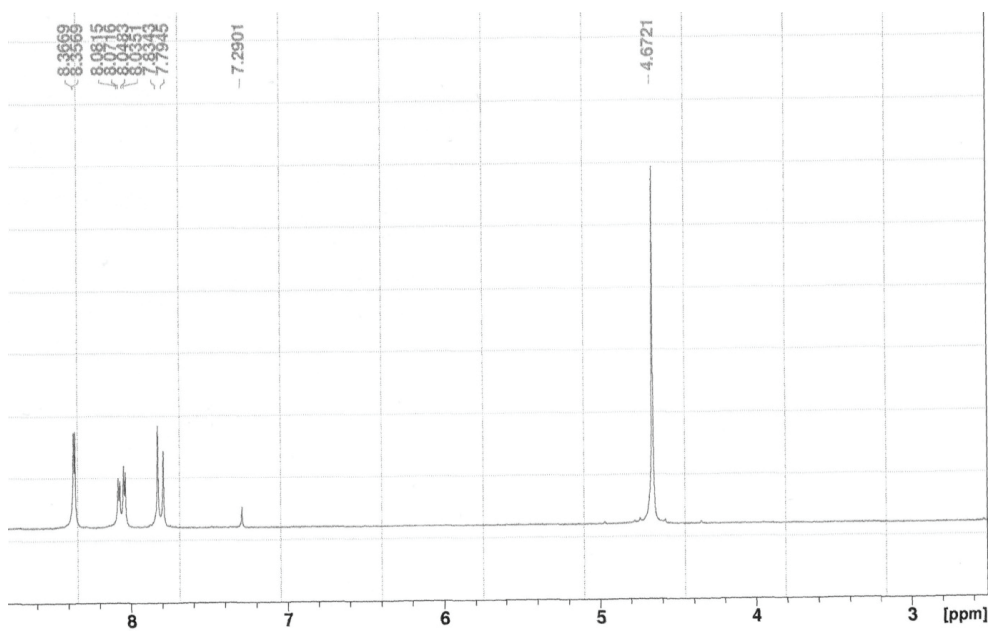
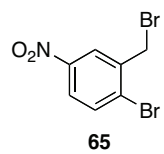


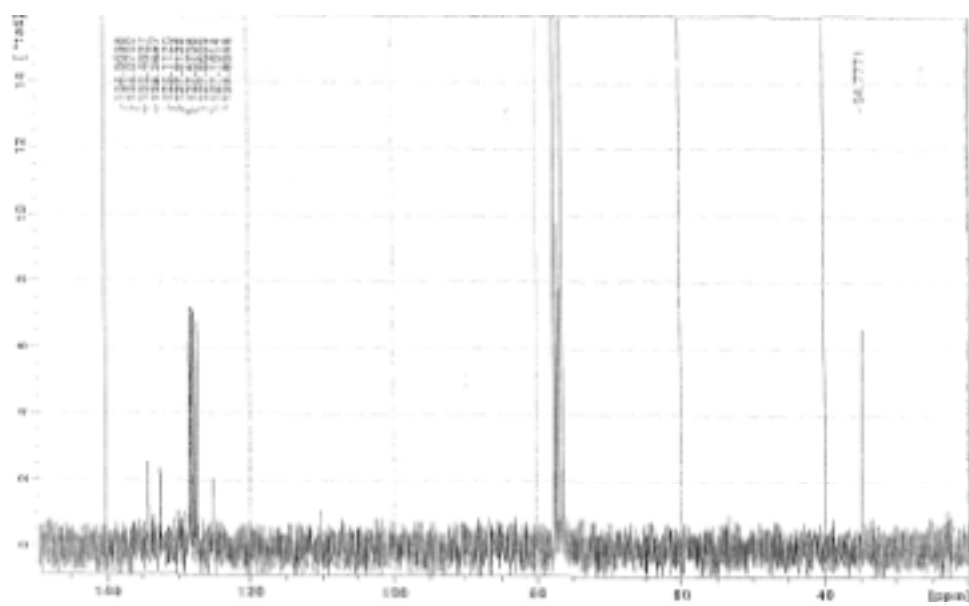
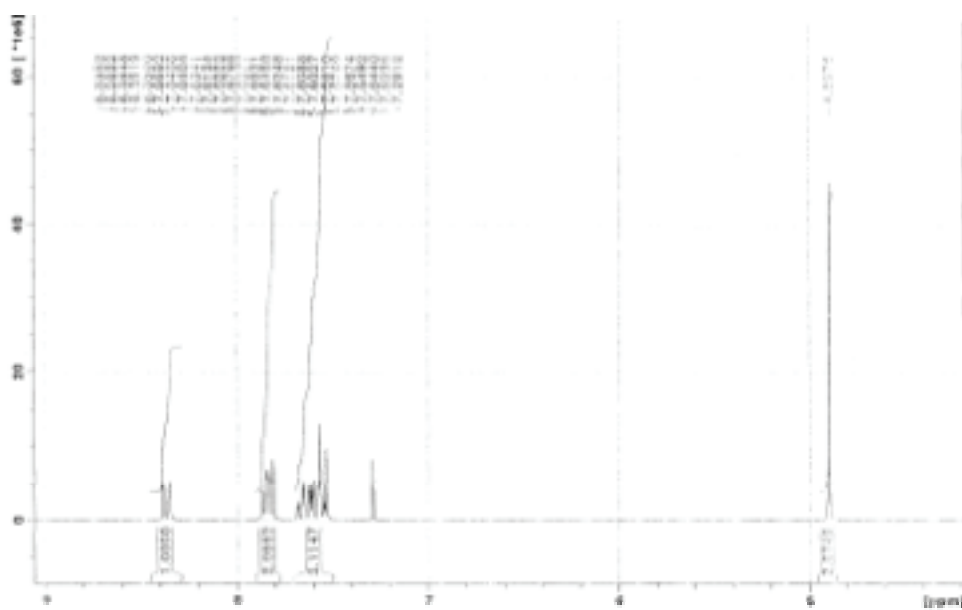
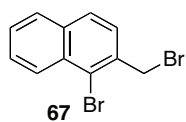


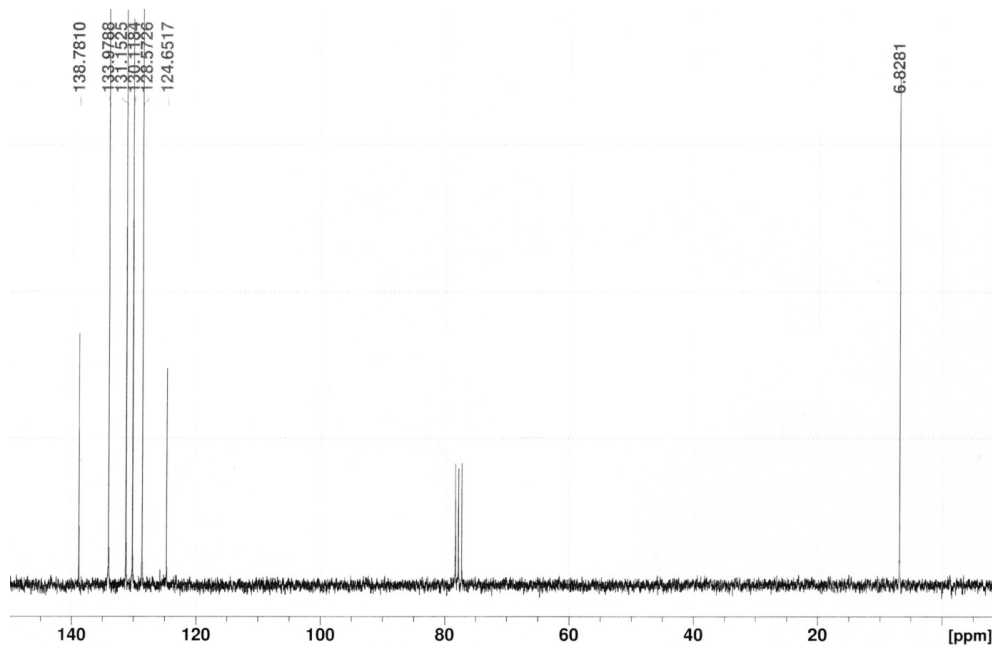
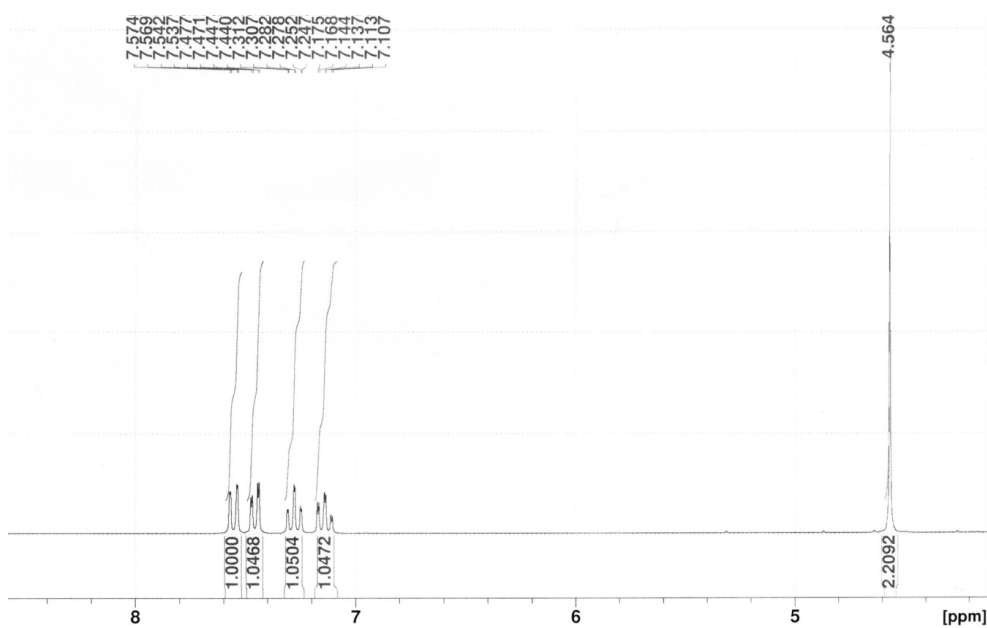
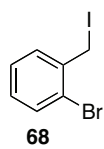


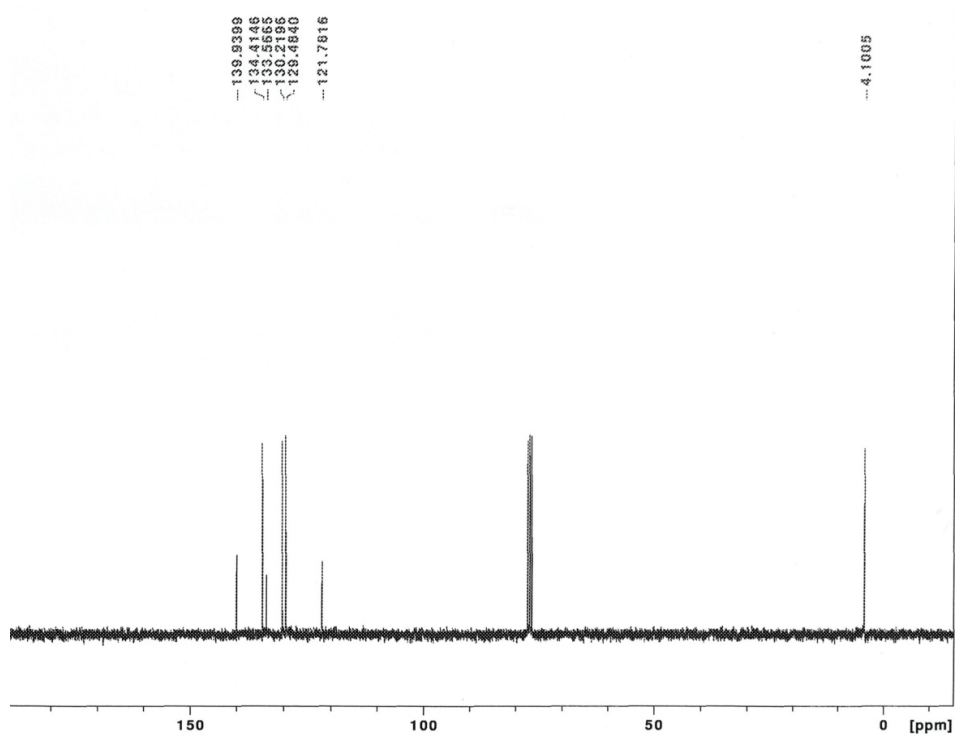
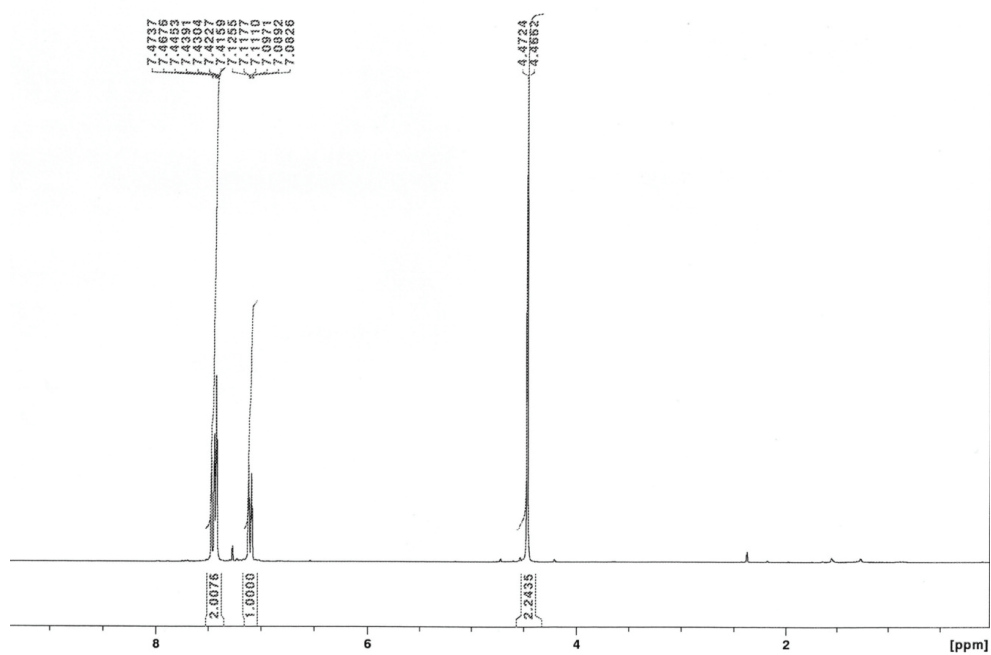
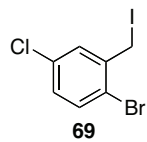


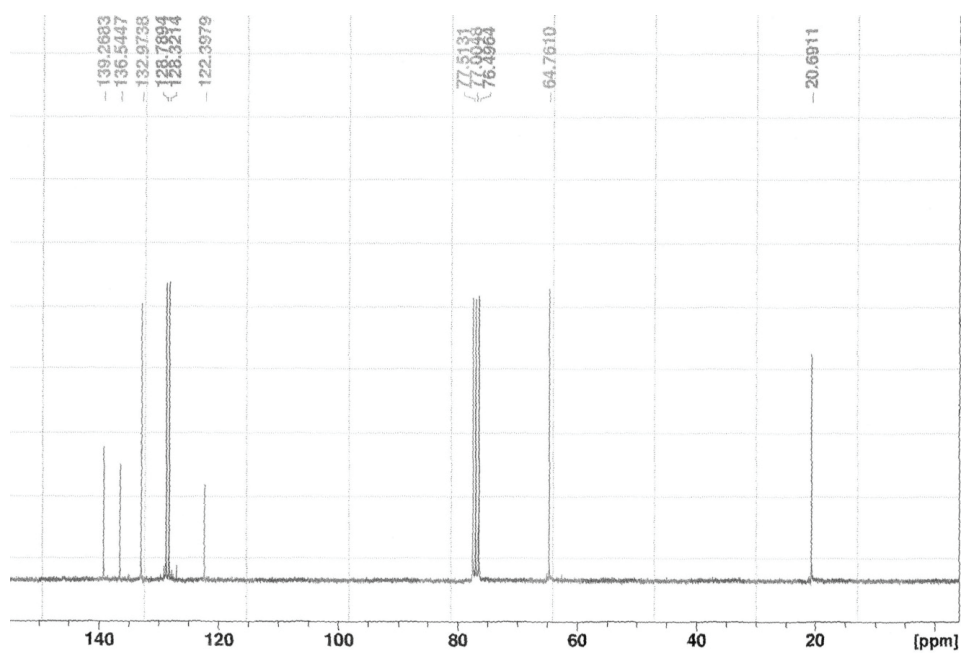
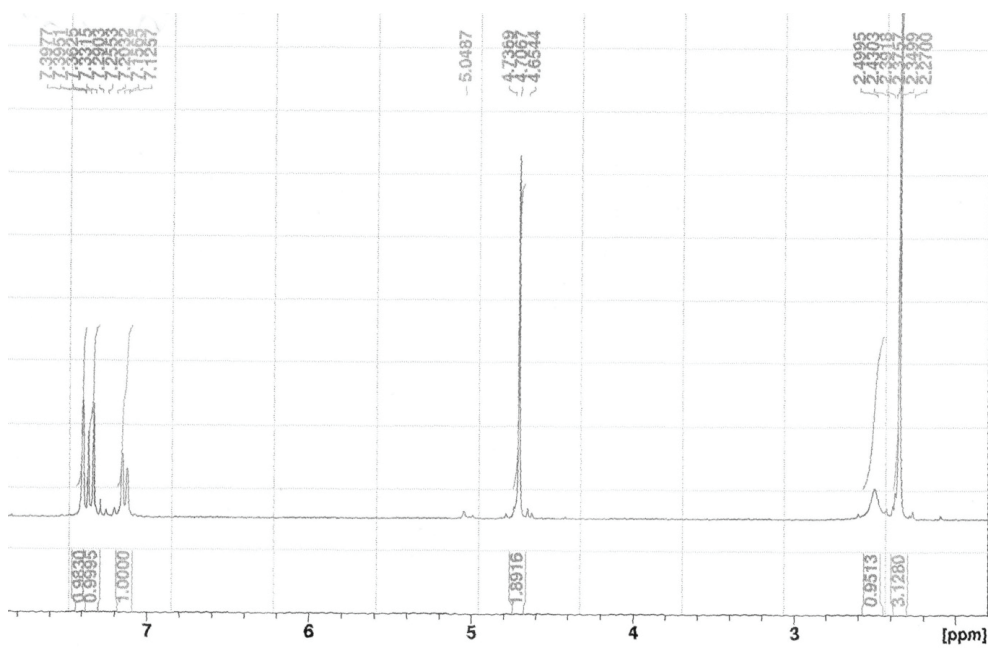
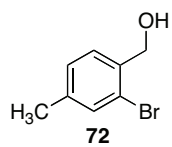


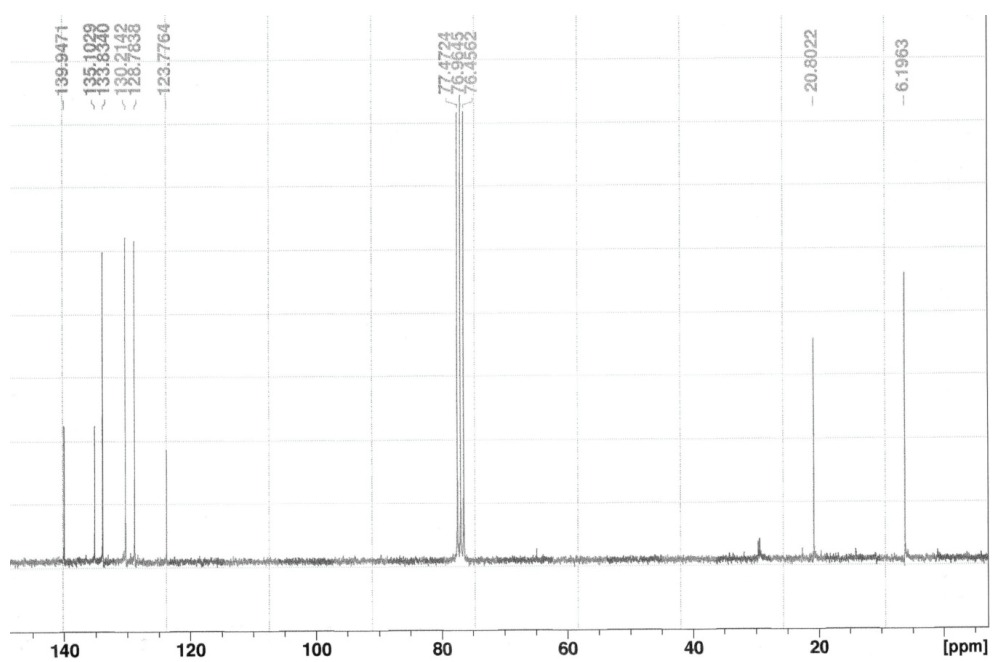
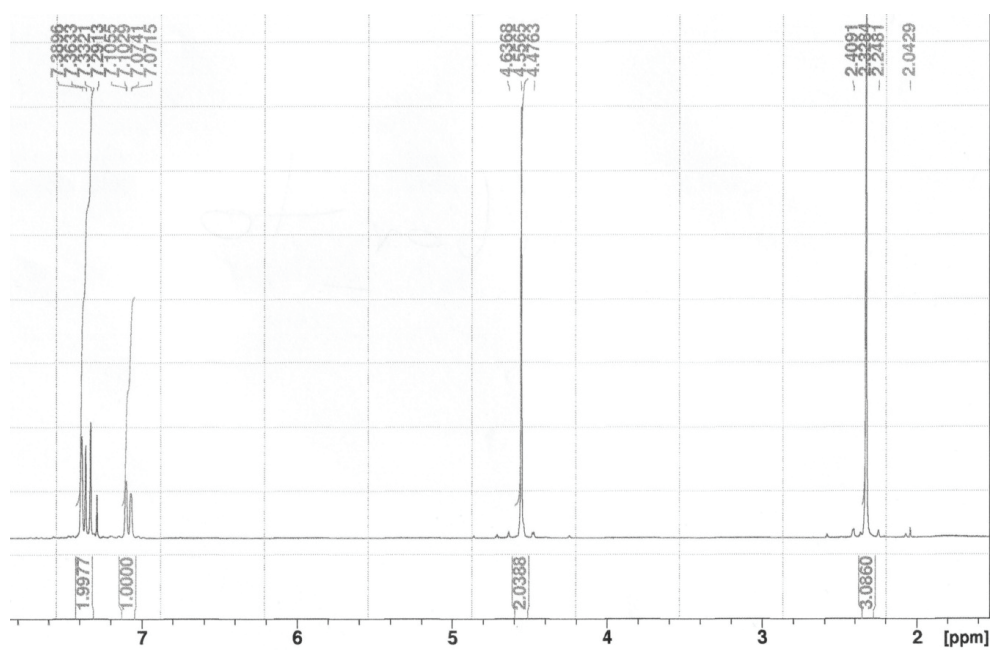
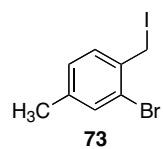


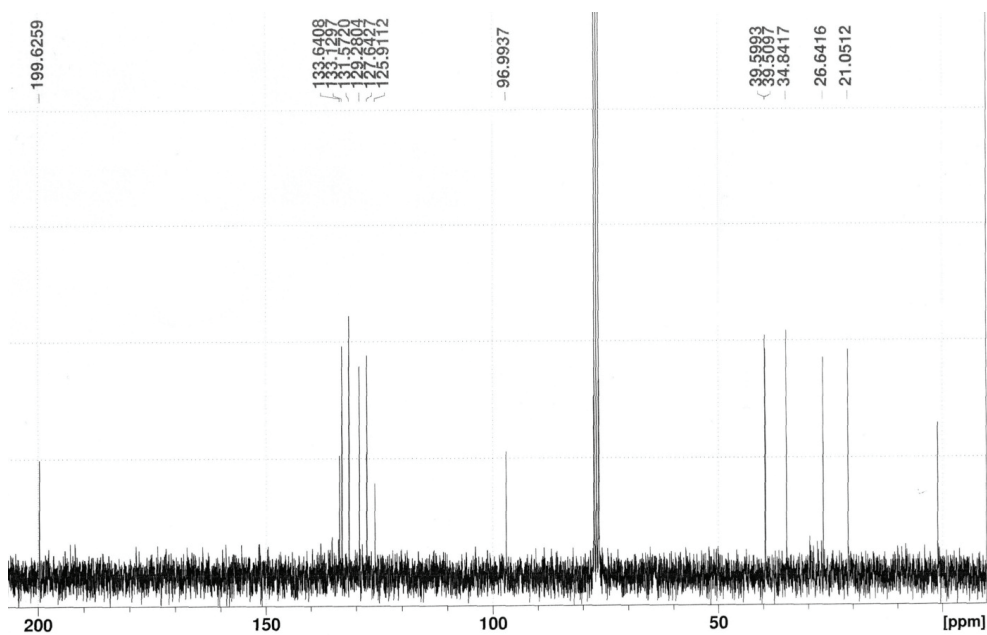
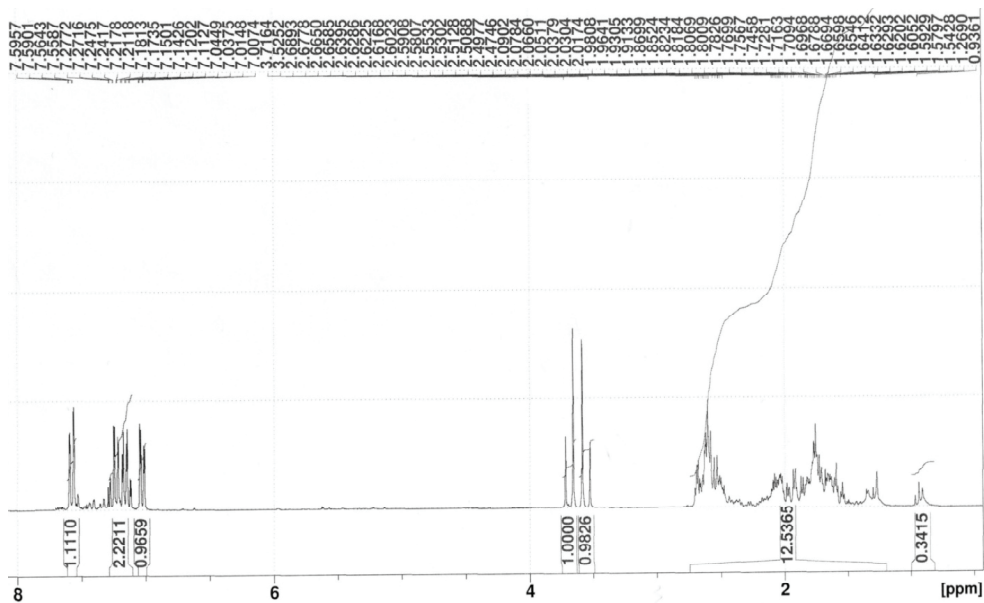
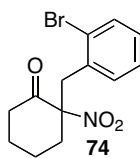


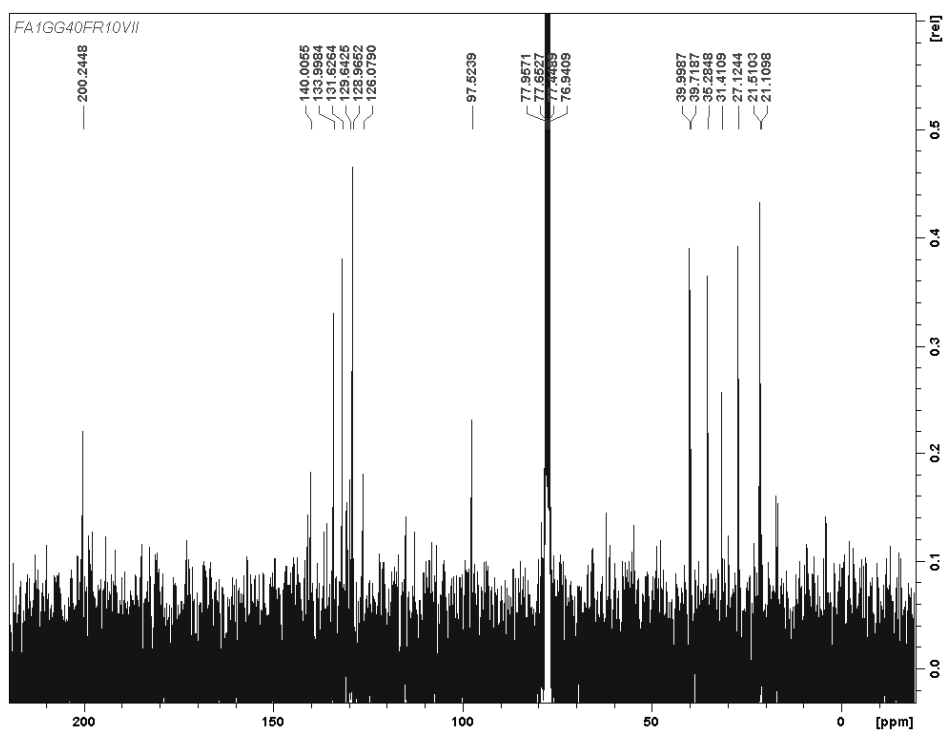
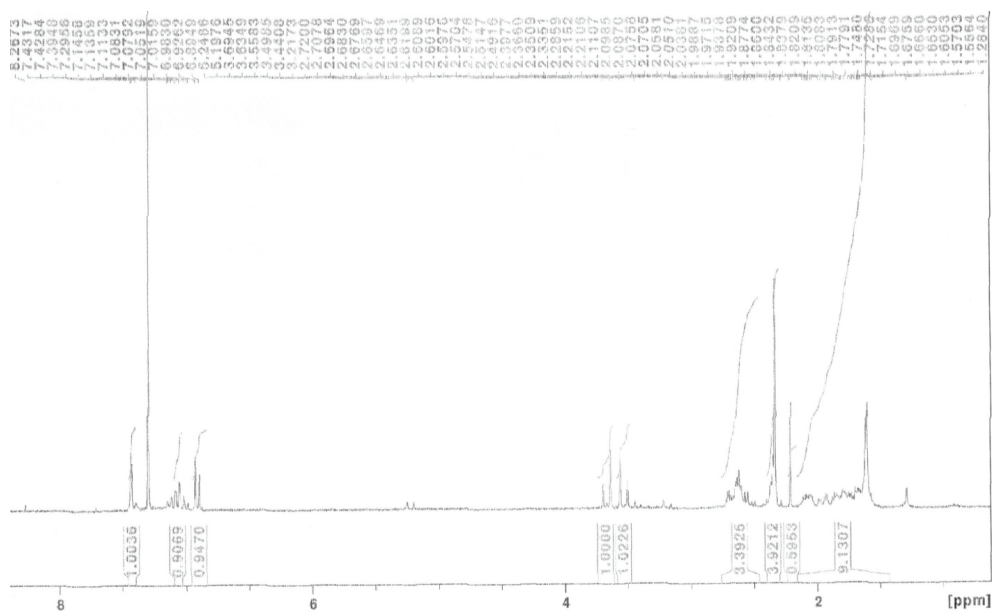
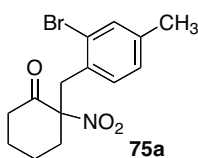


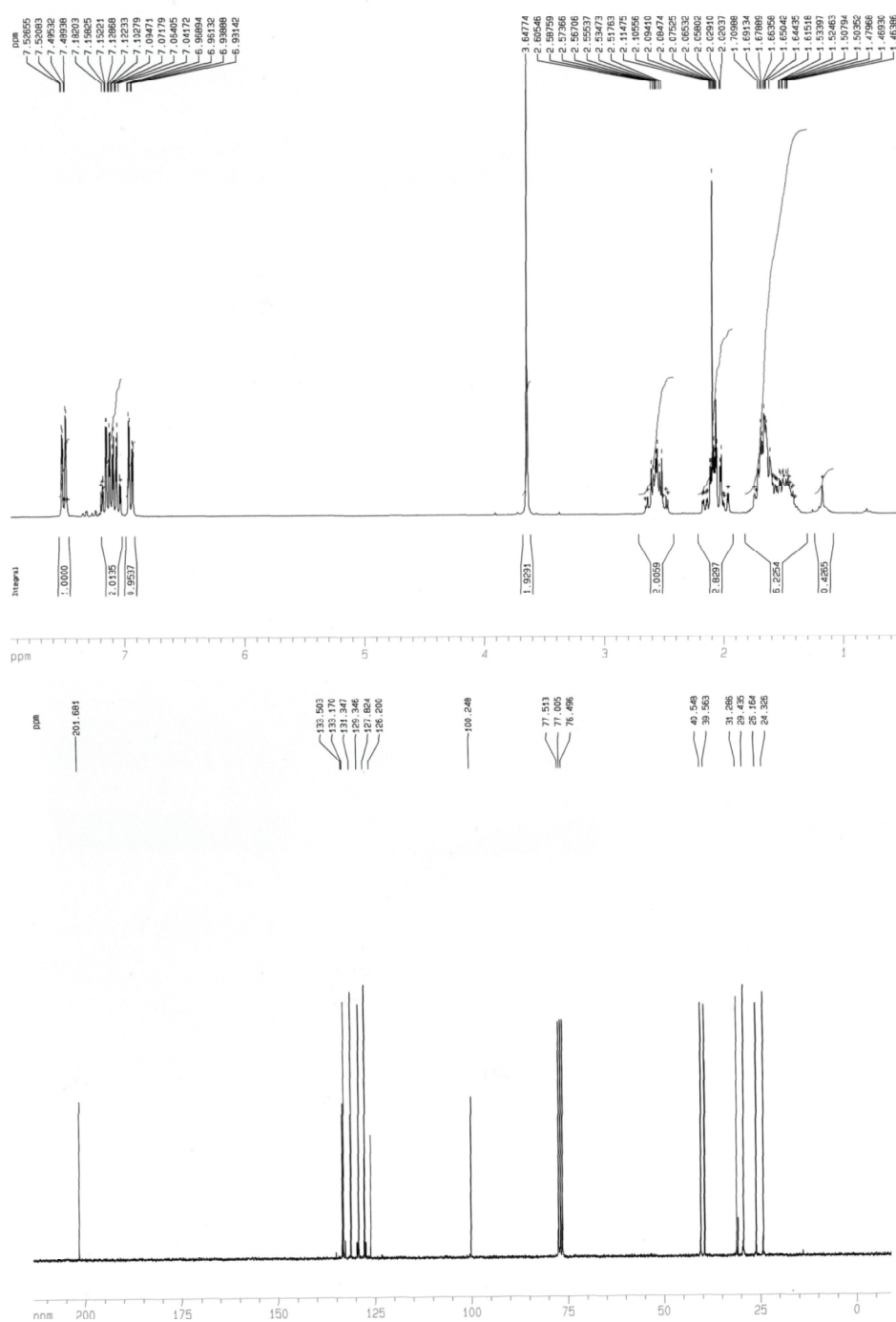
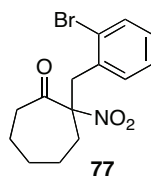


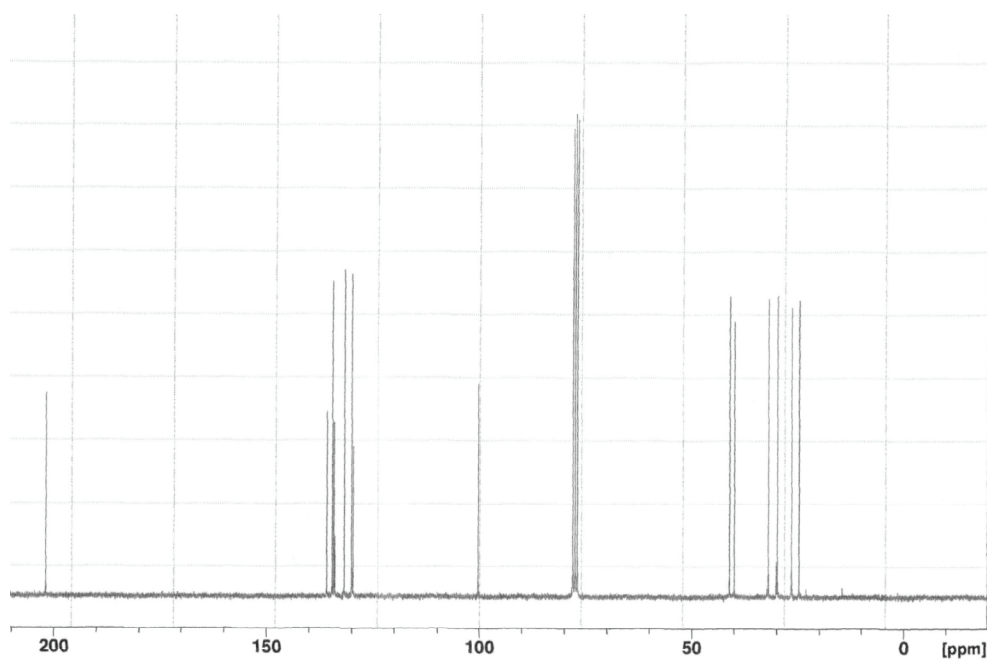
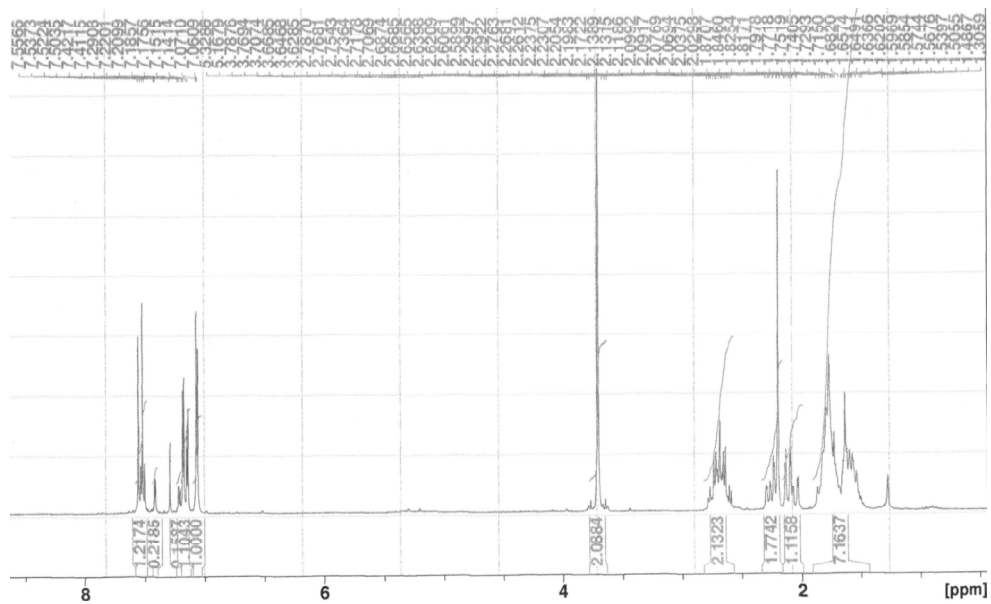
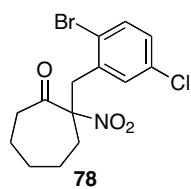


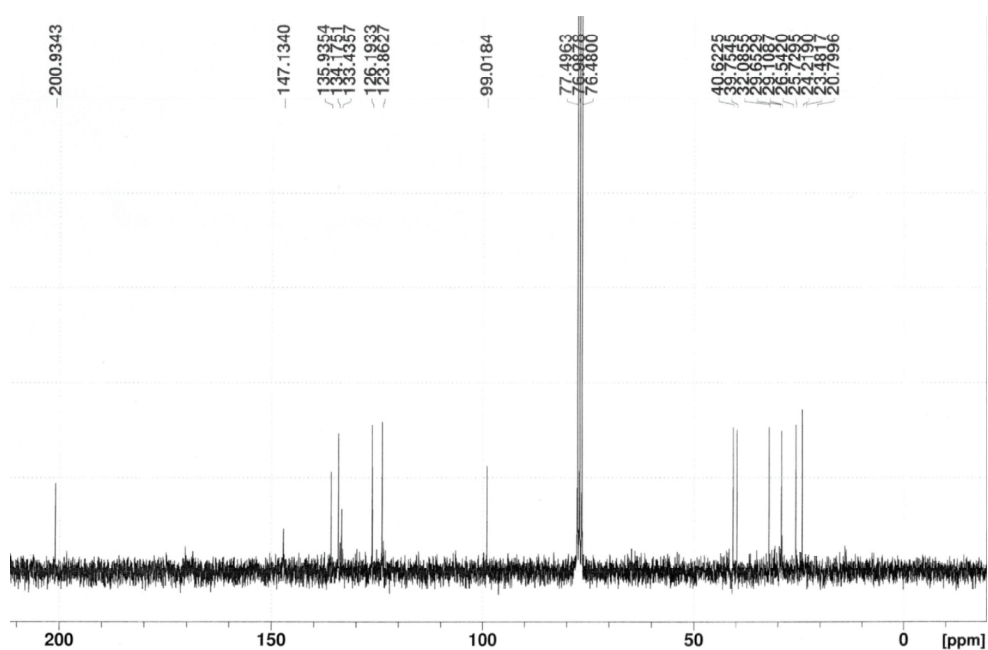
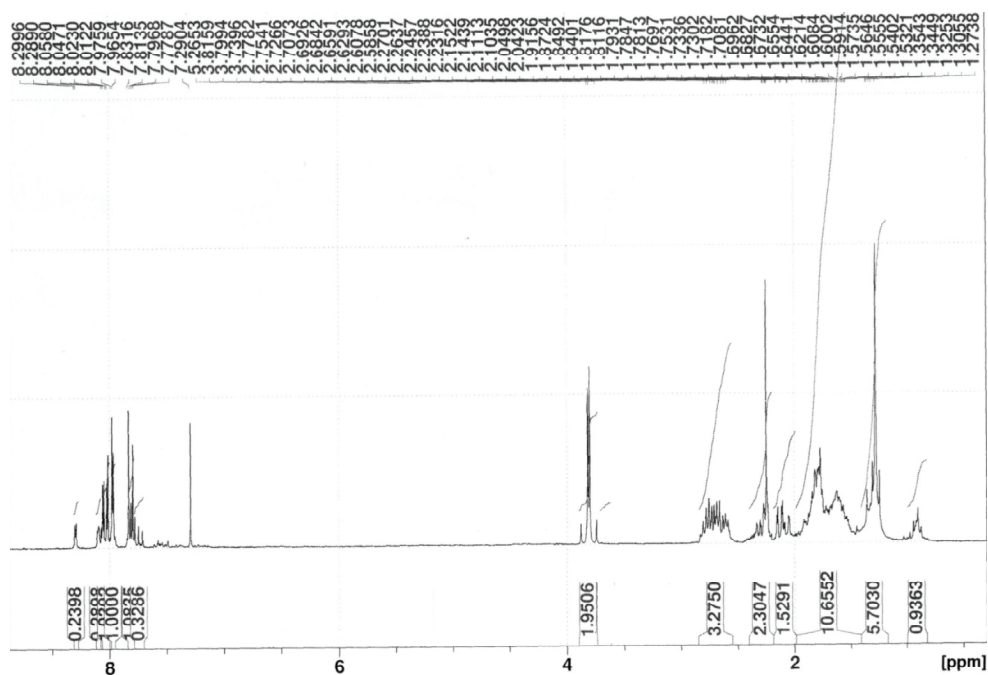
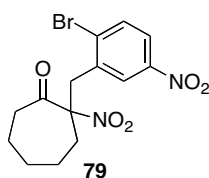


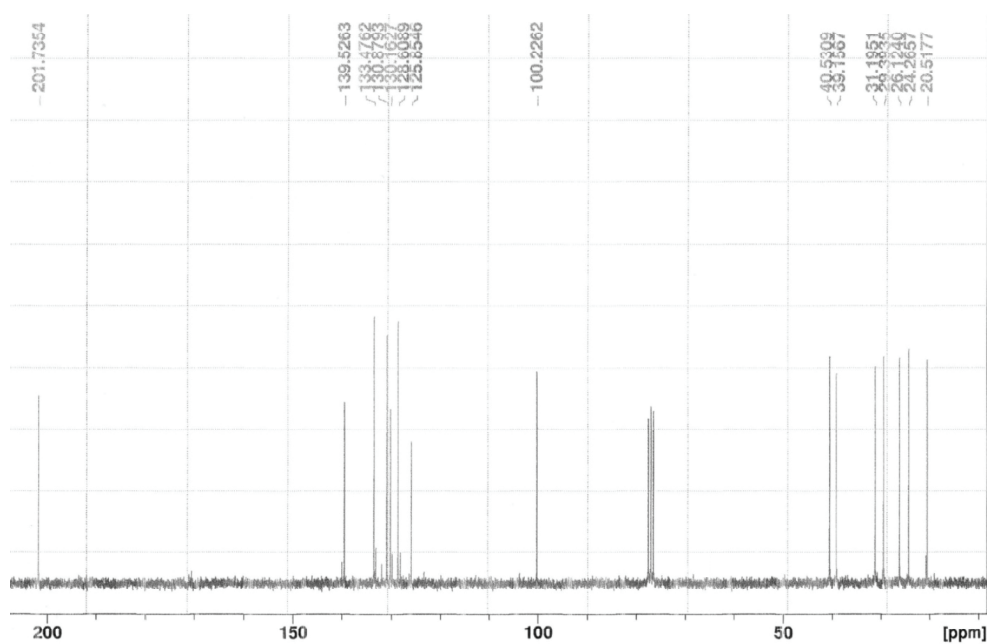
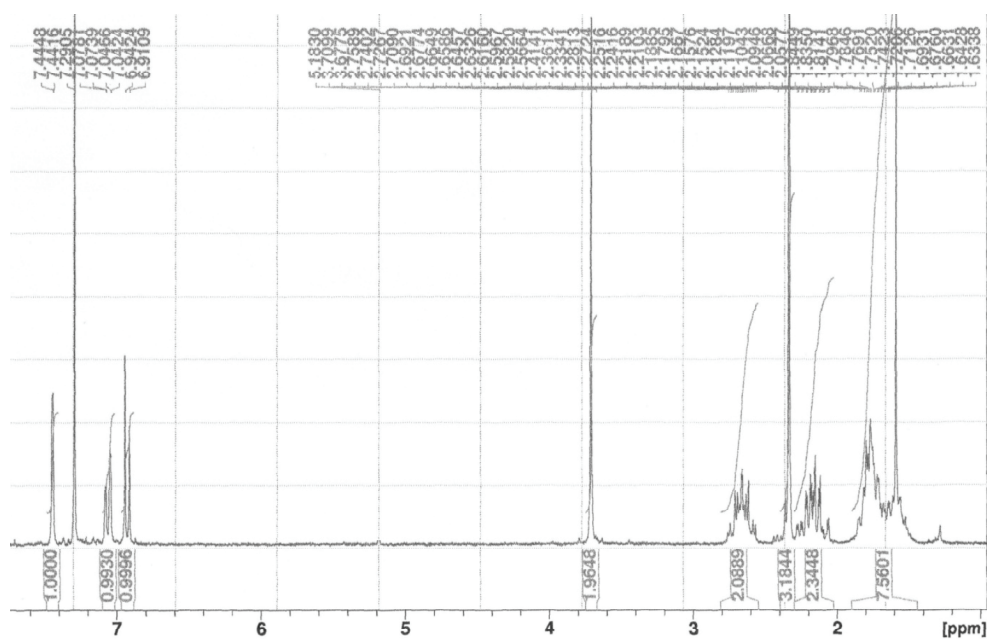
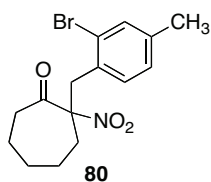


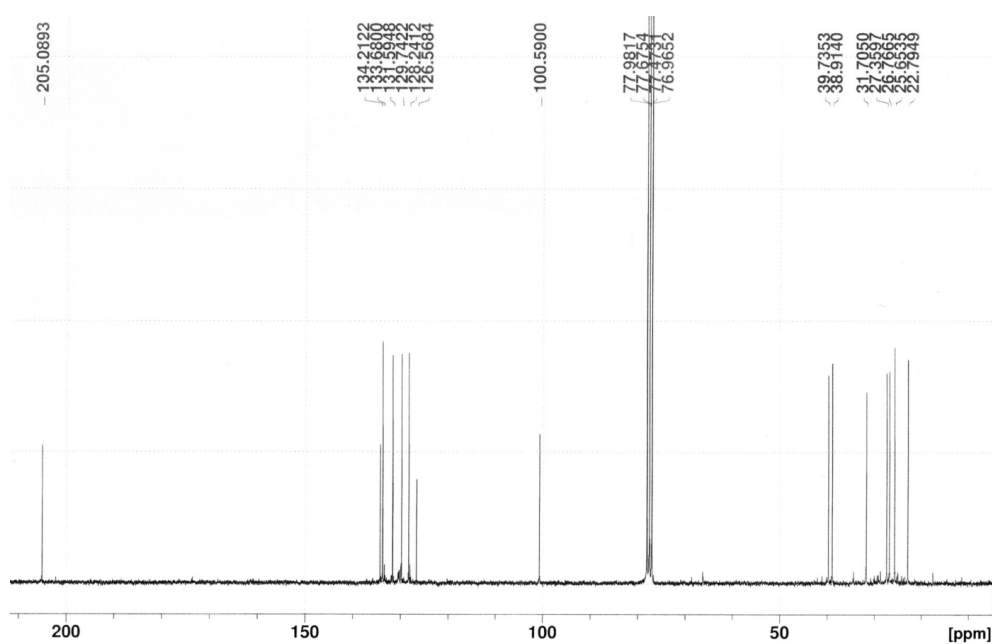
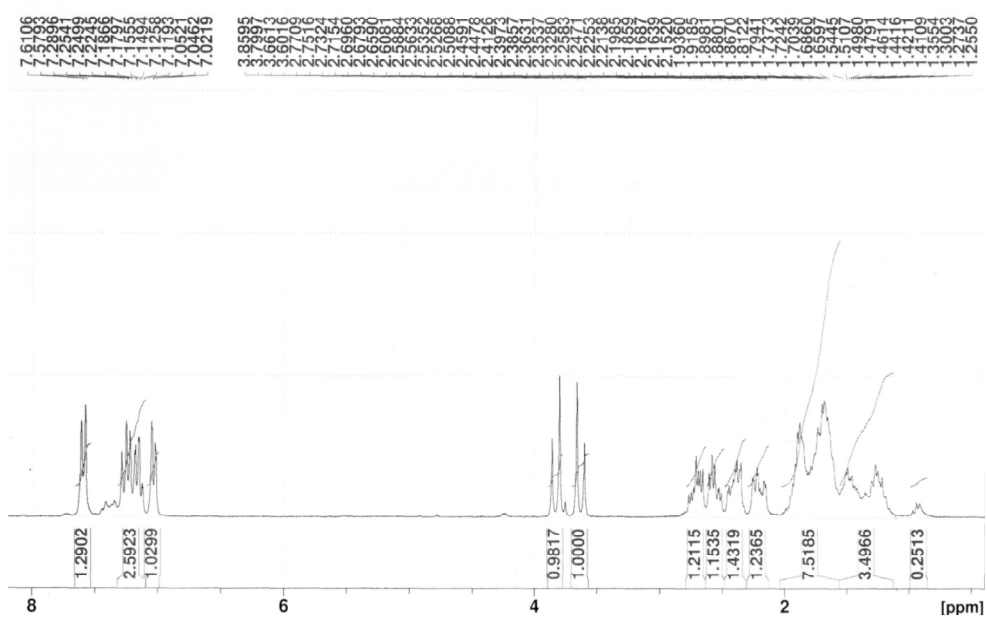
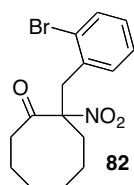


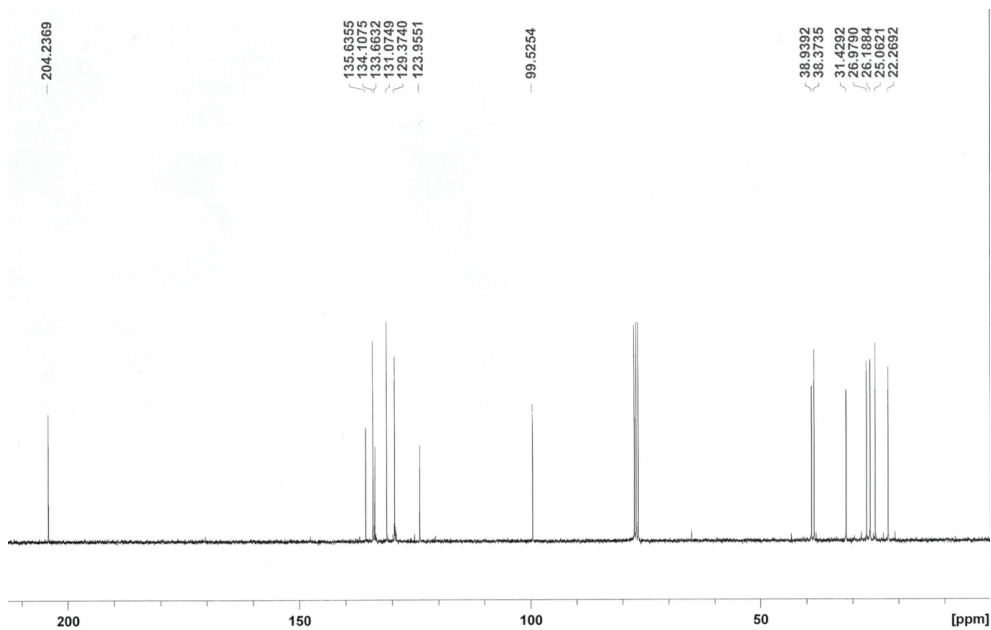
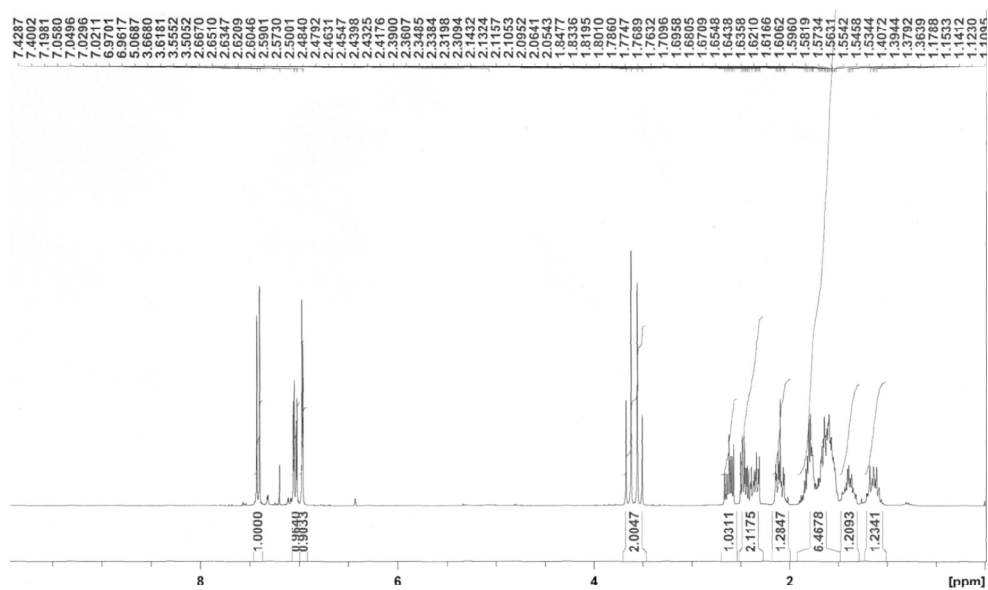
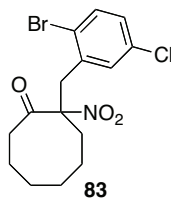


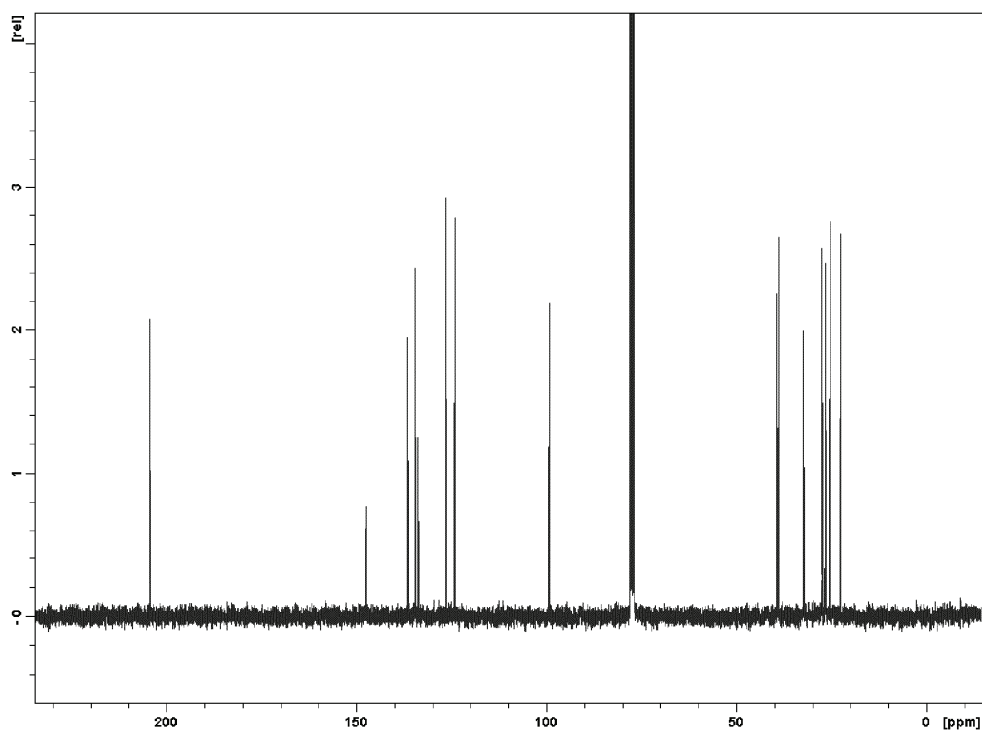
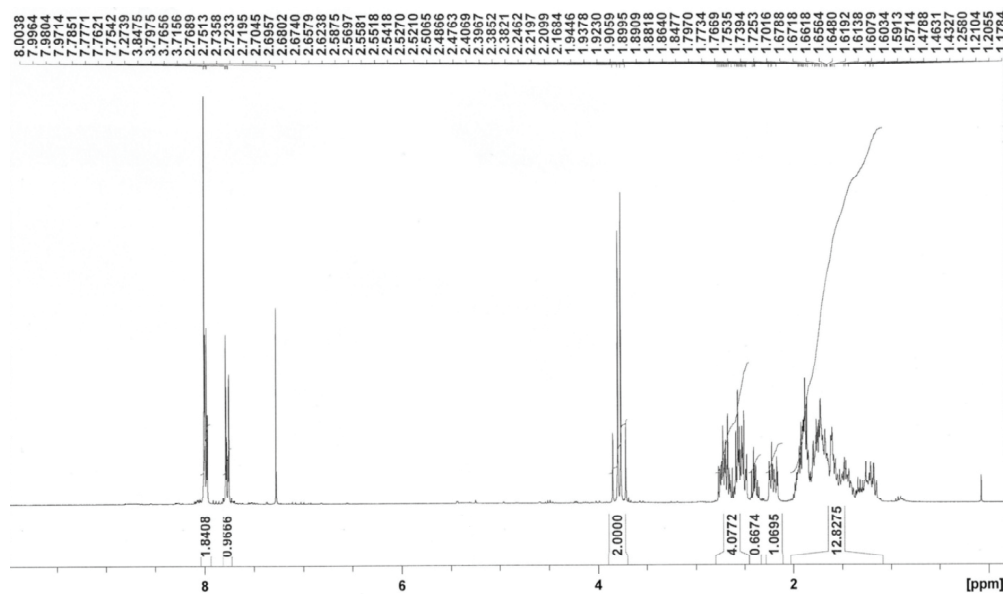
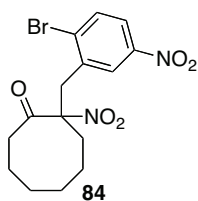


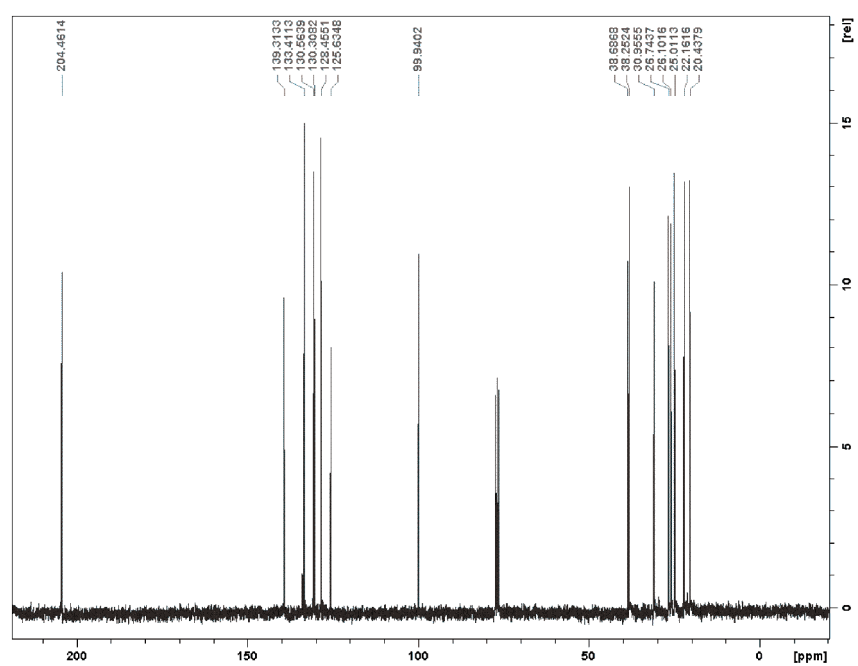
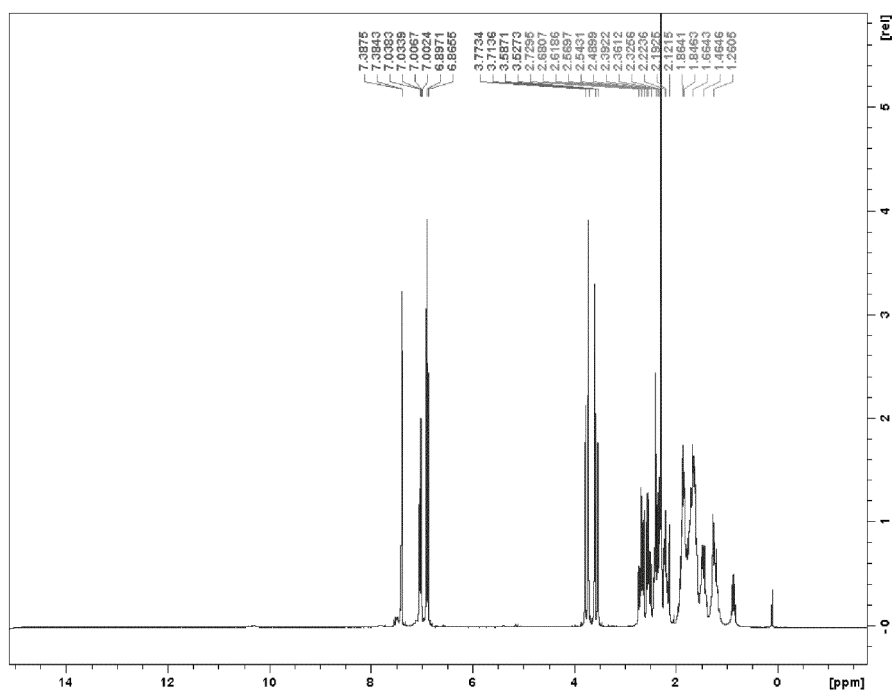
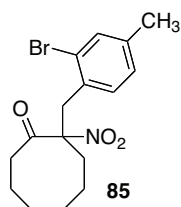


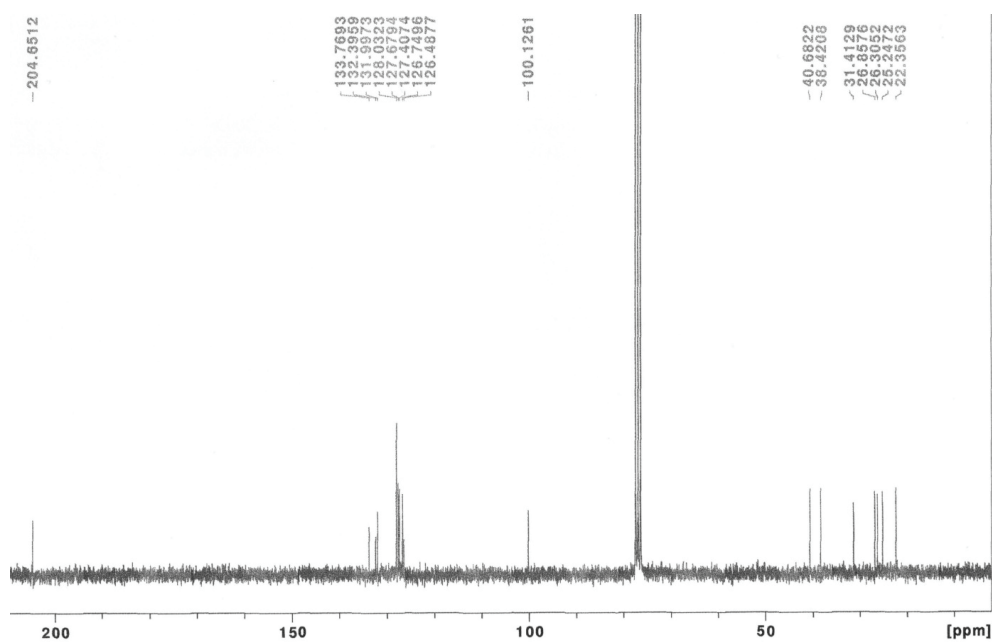
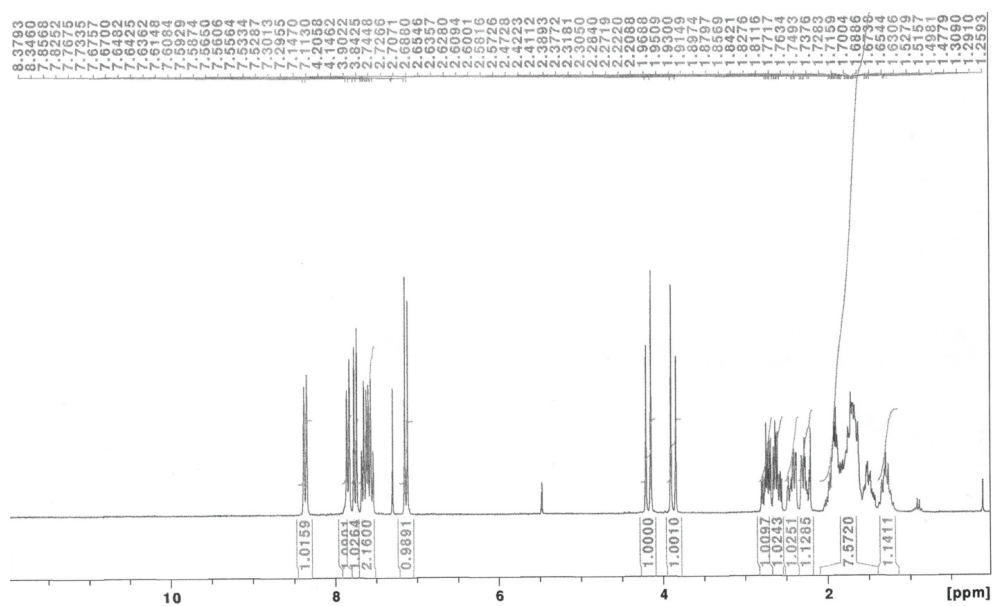
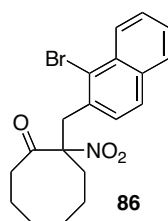


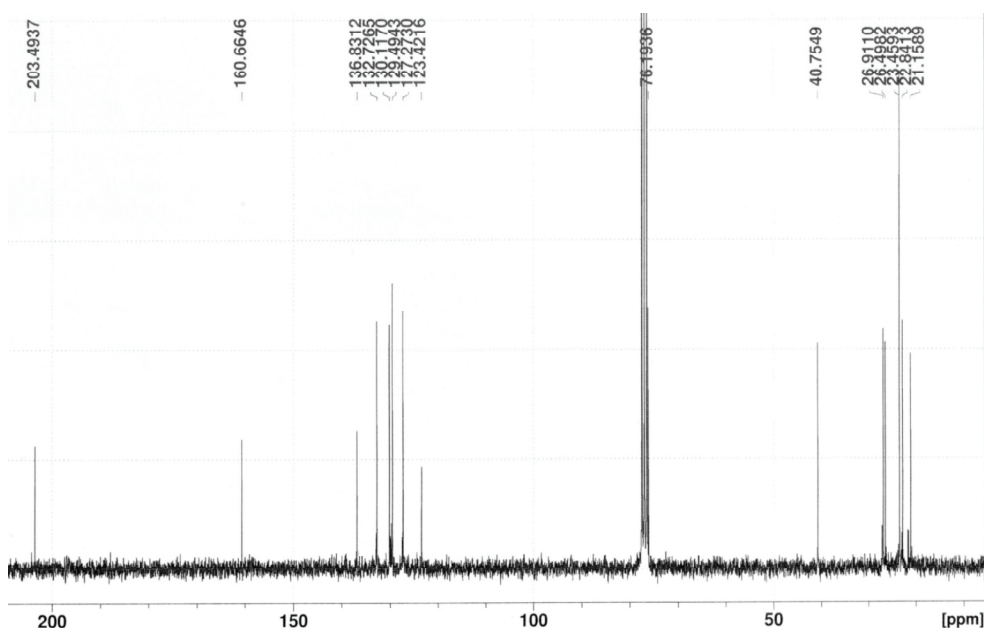
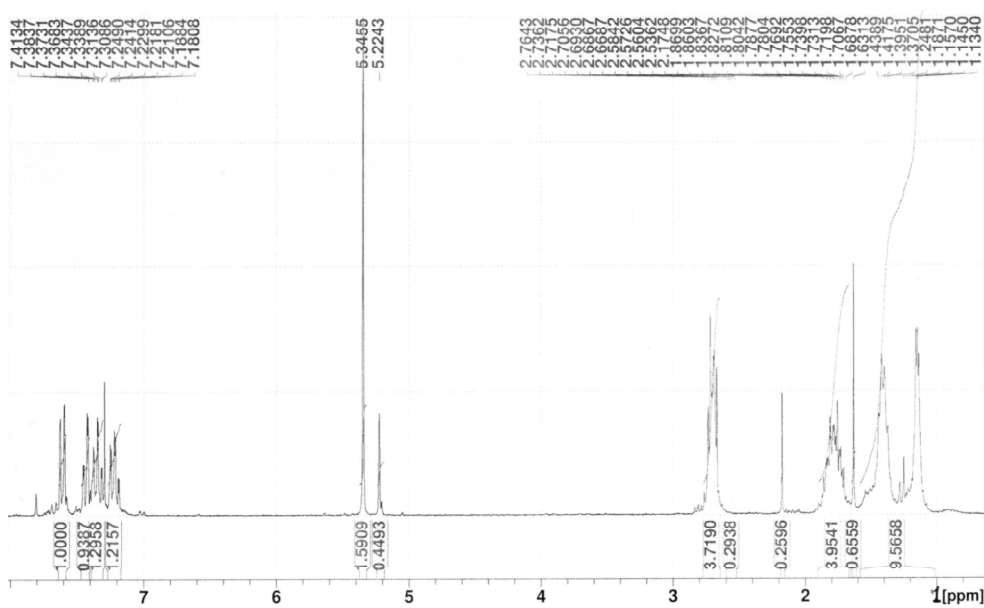




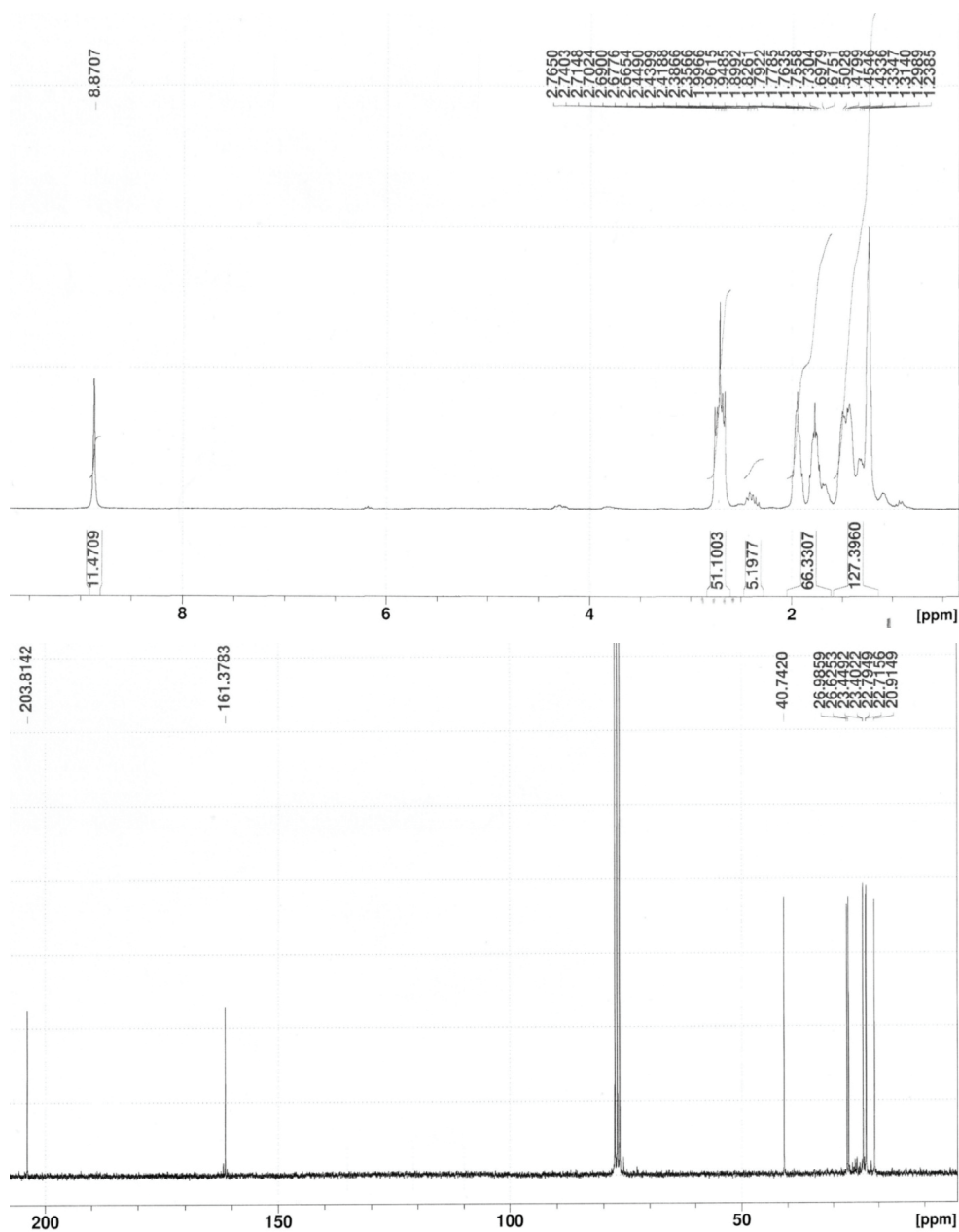


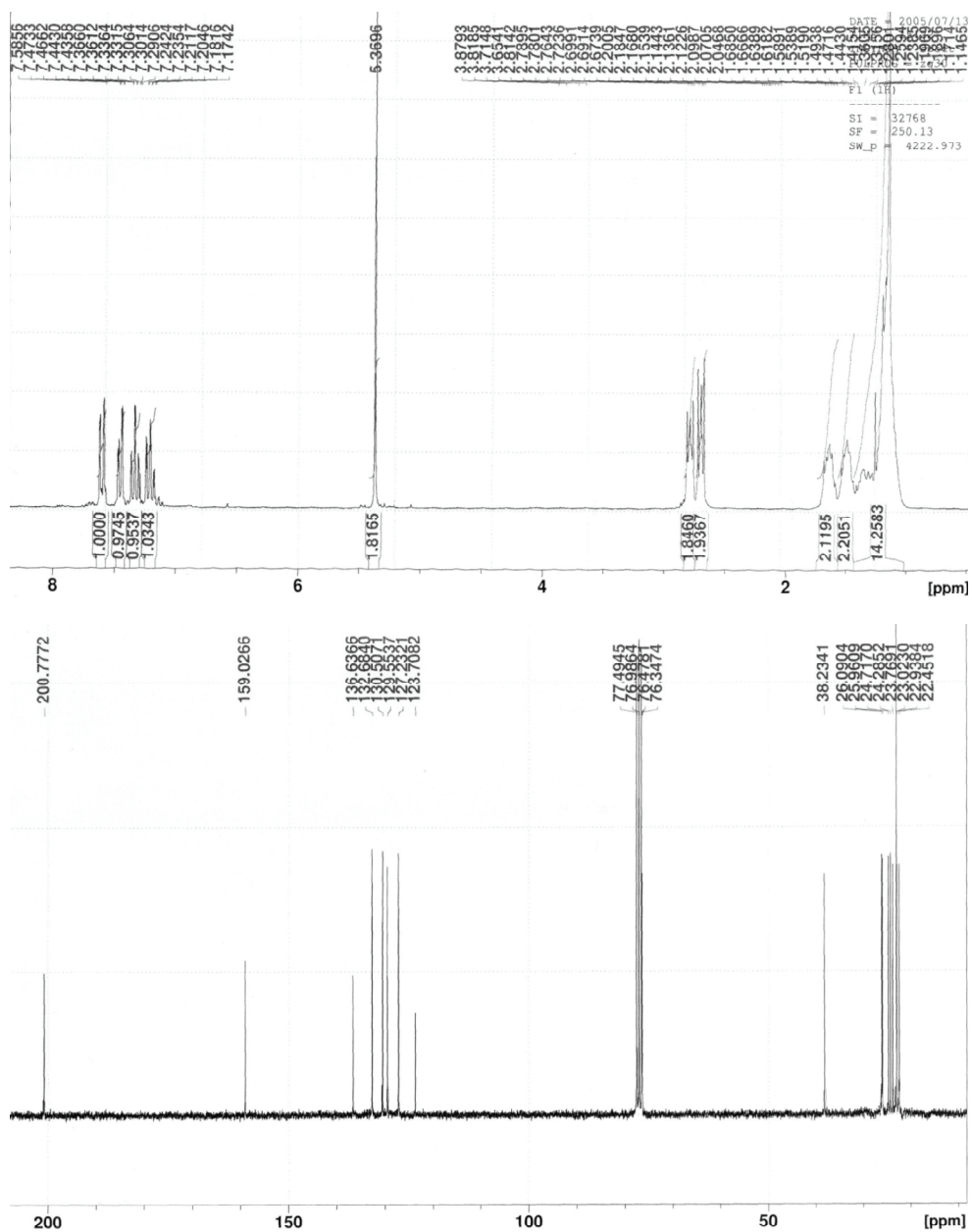
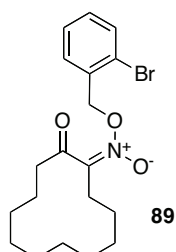


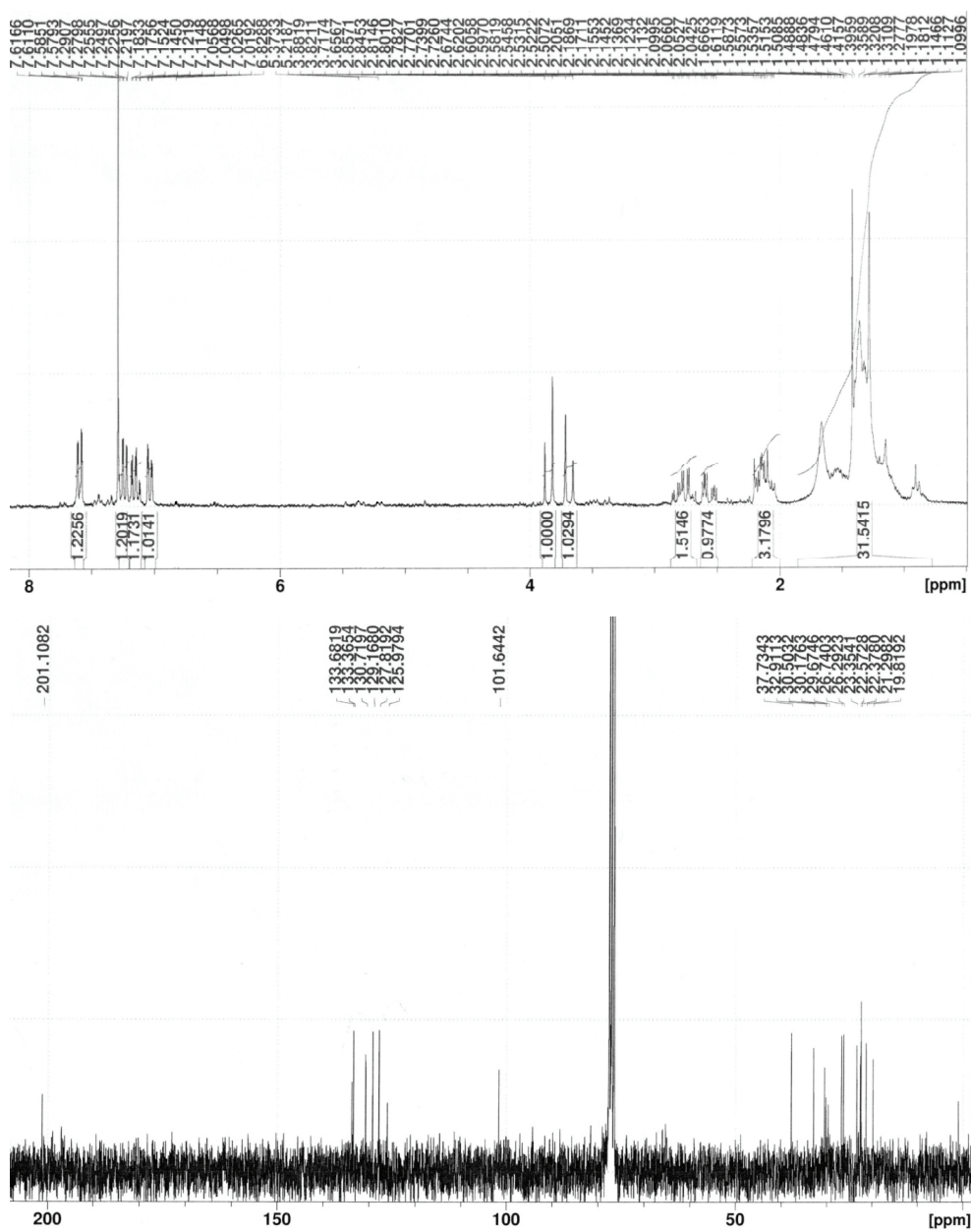


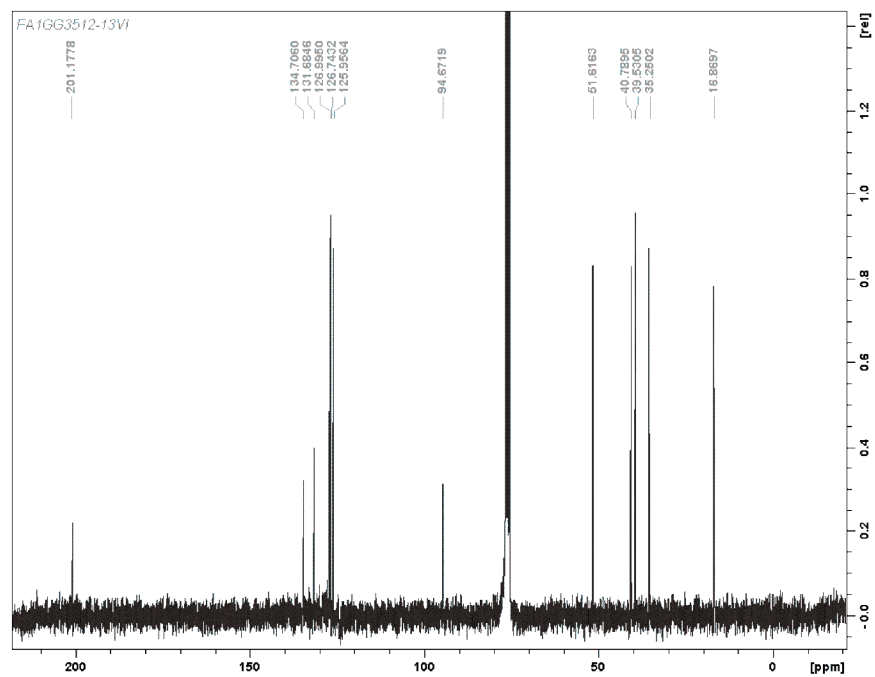
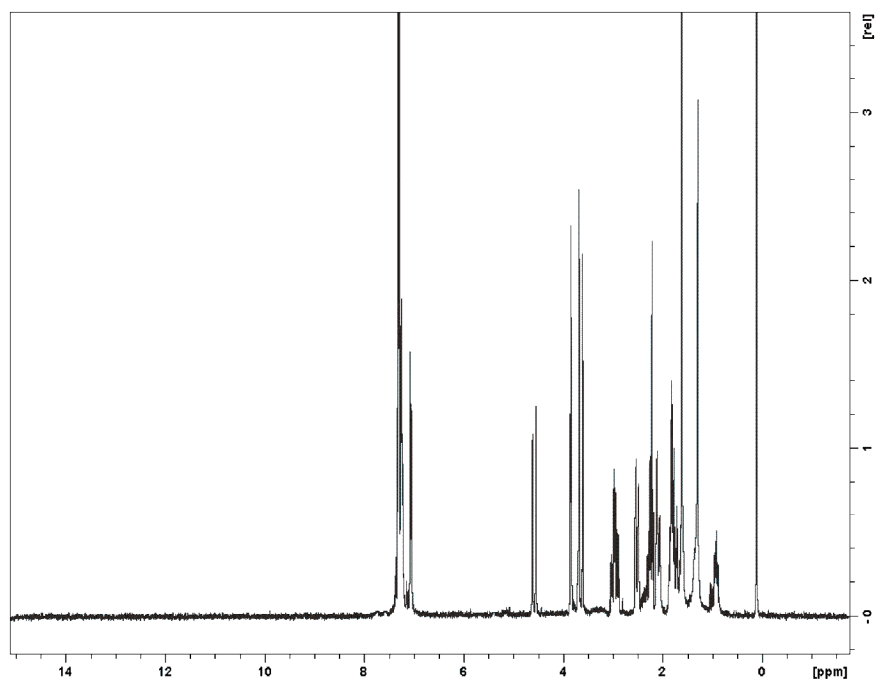
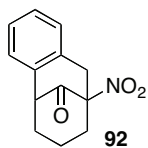


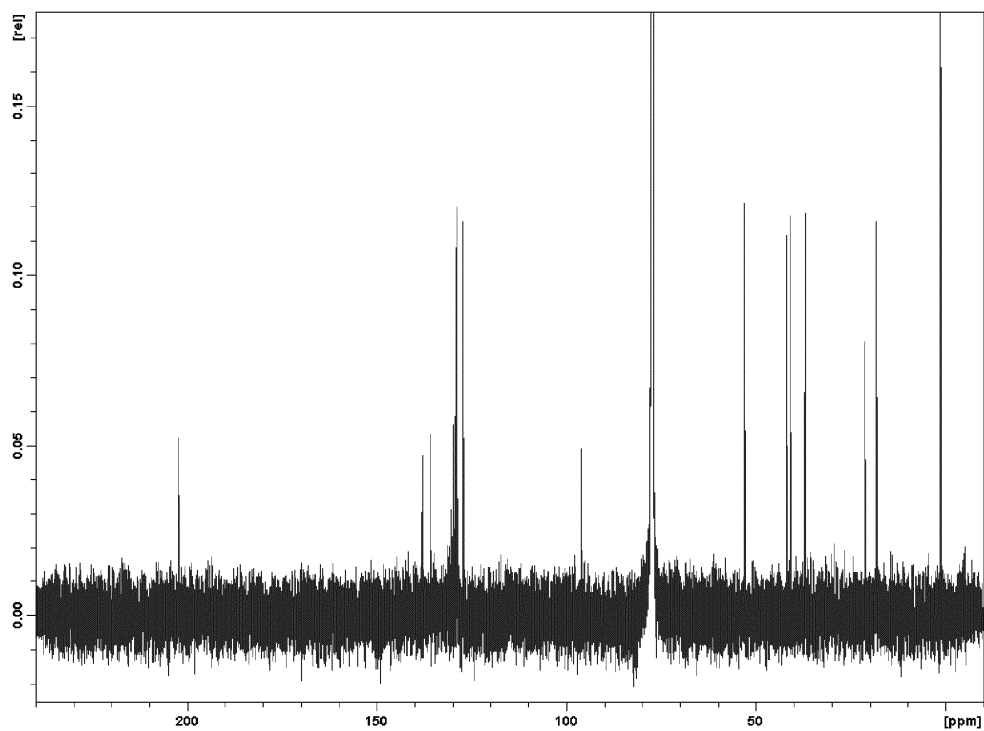
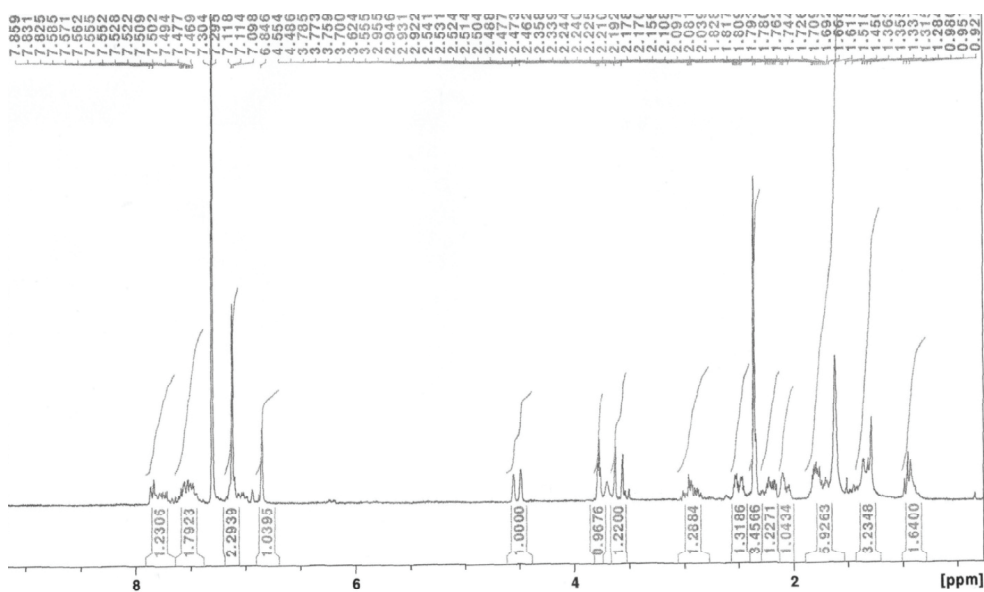
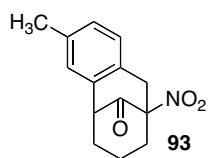
88

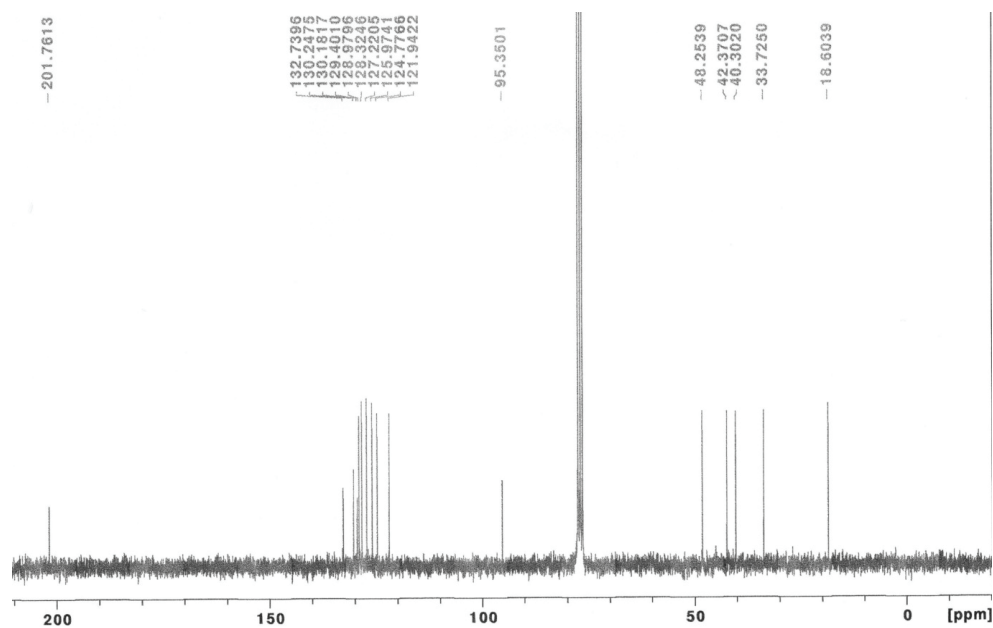
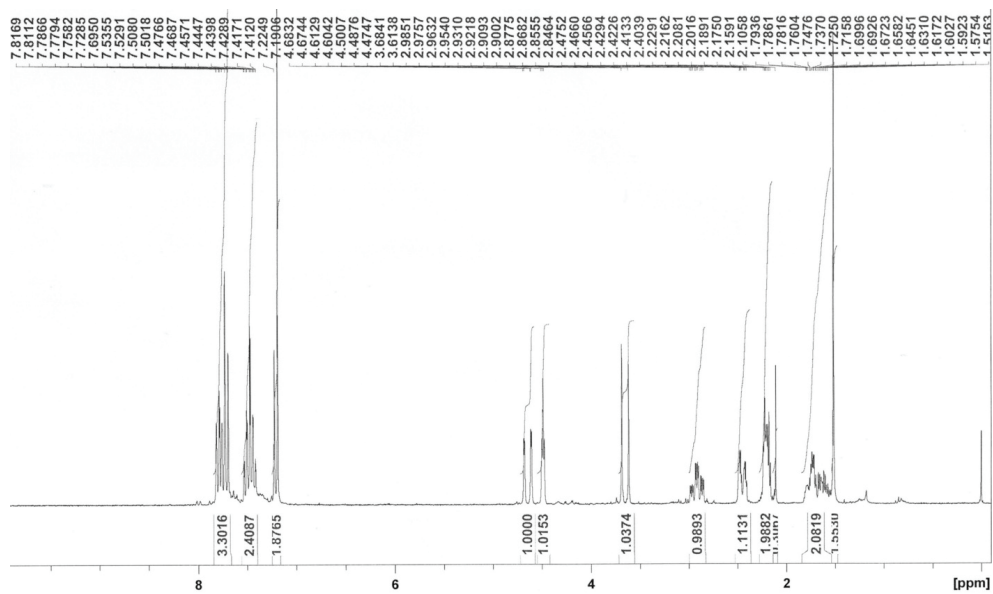
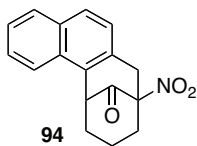


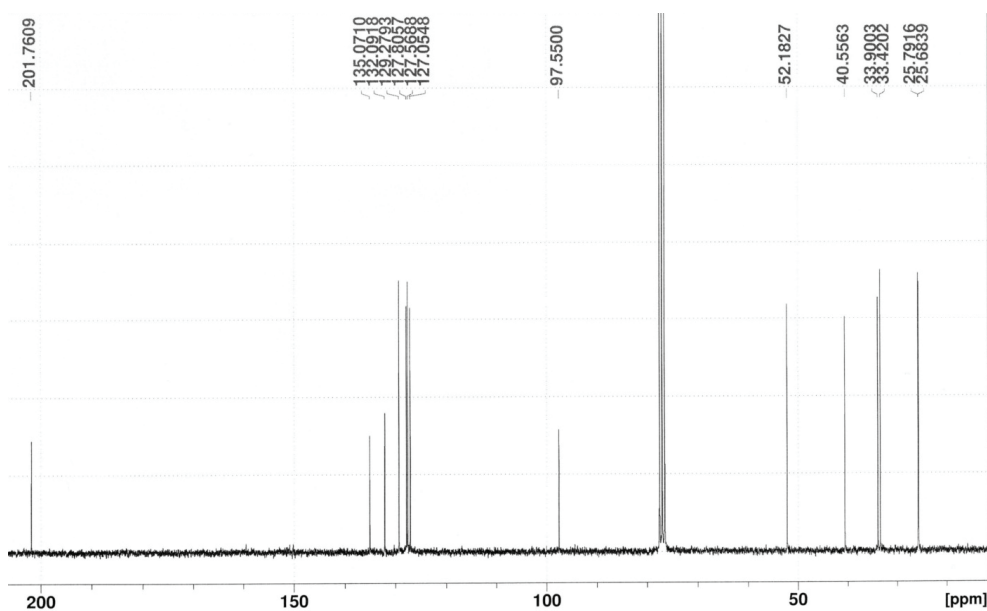
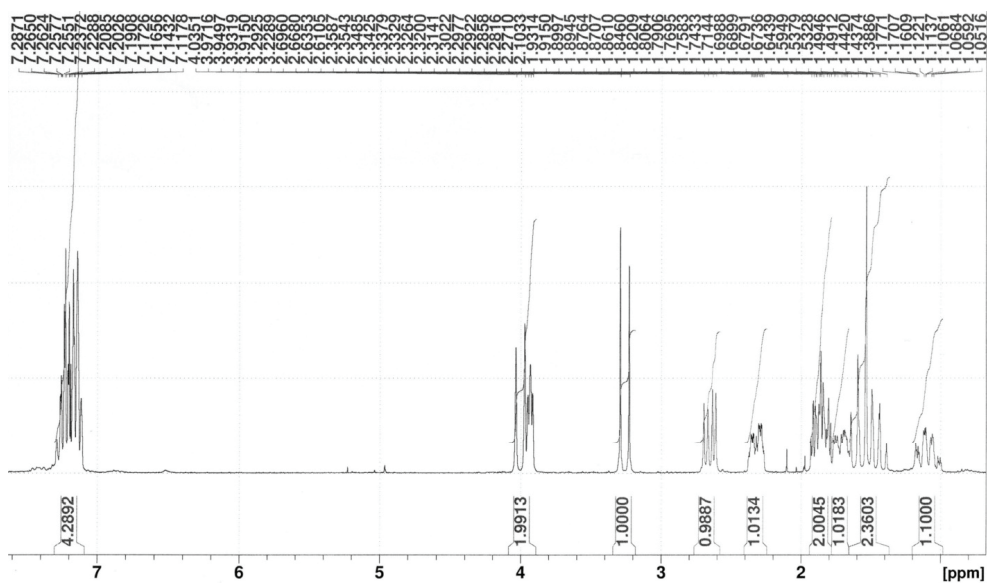
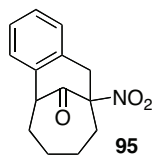




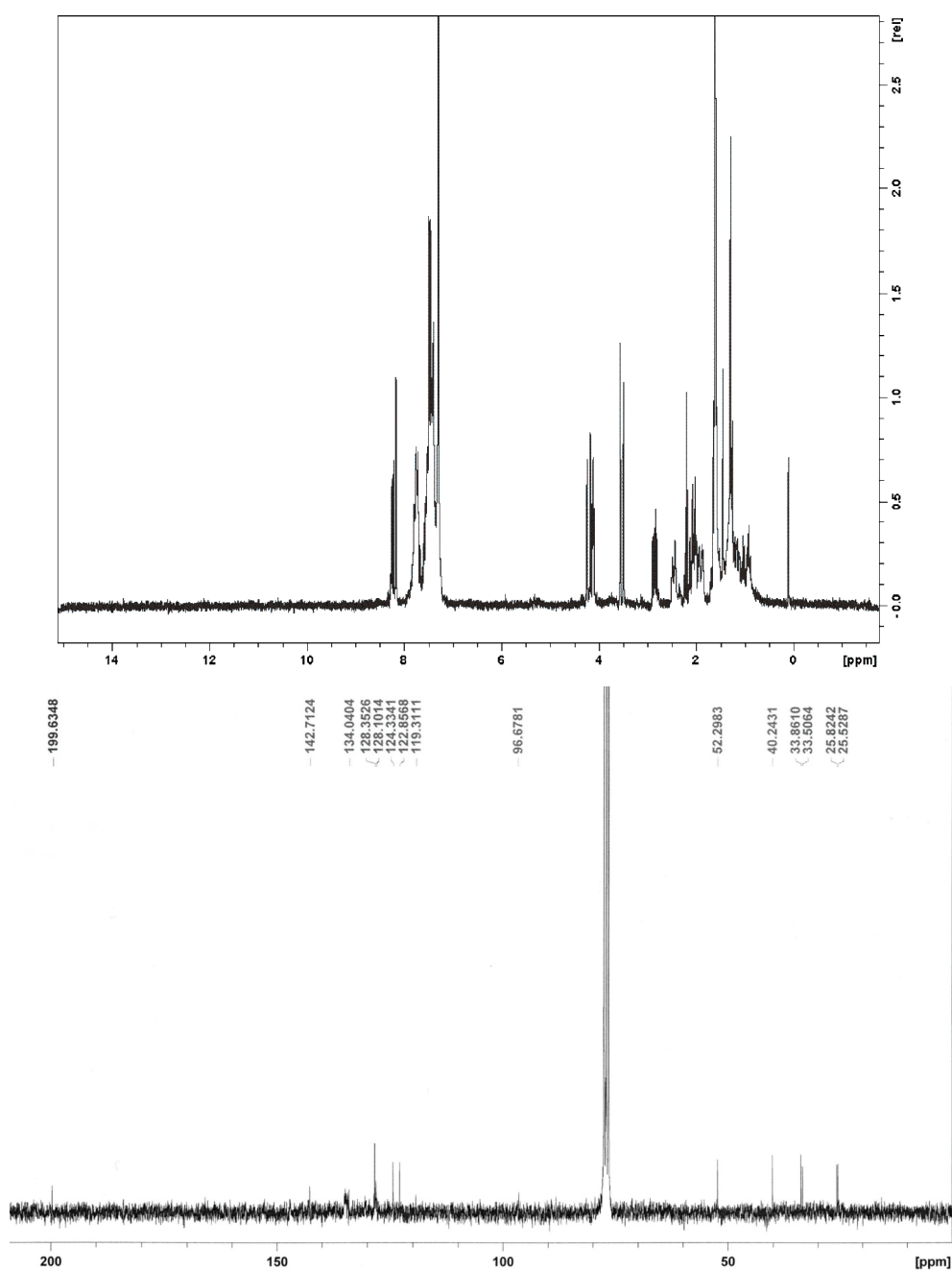




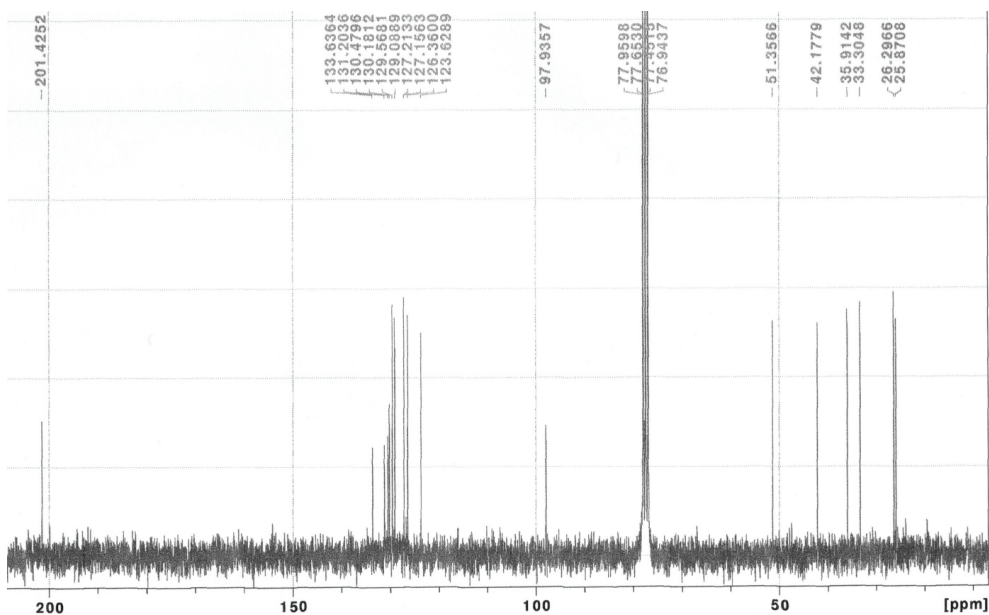
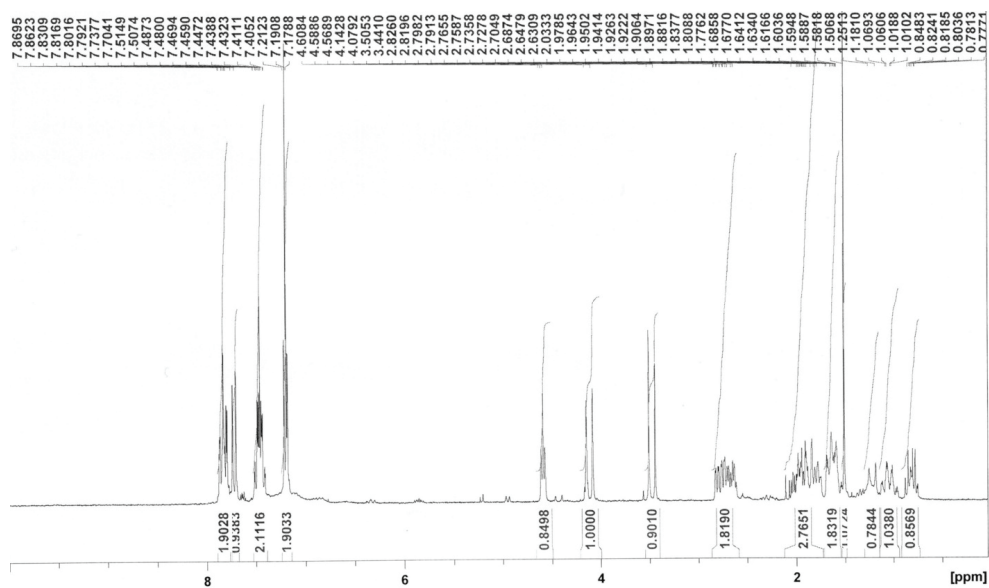
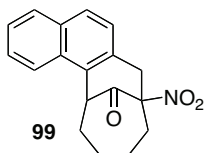


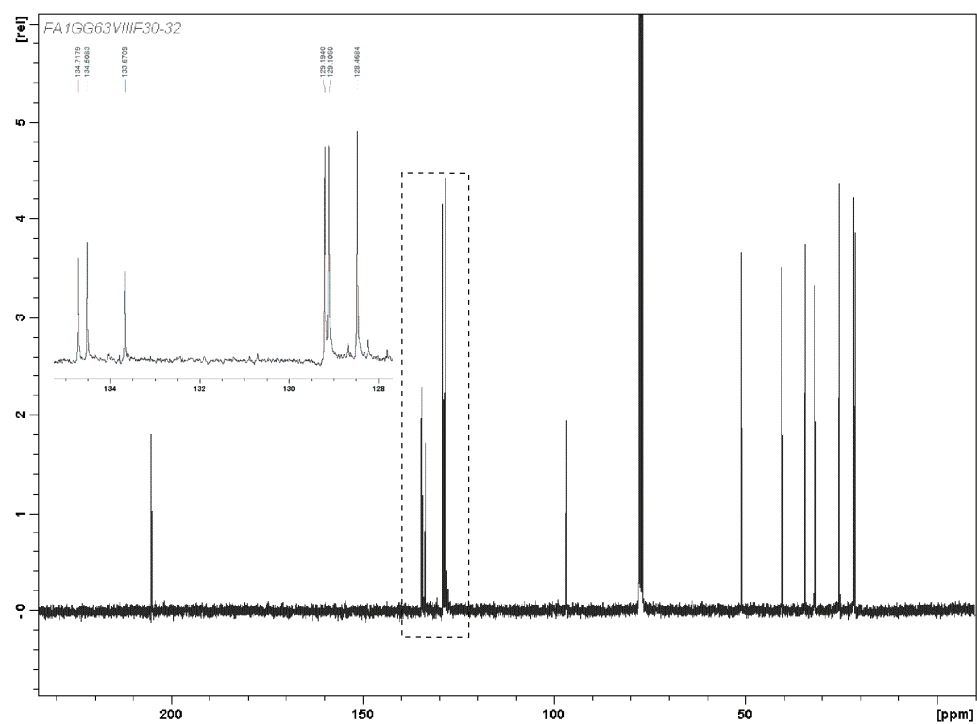
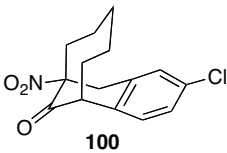


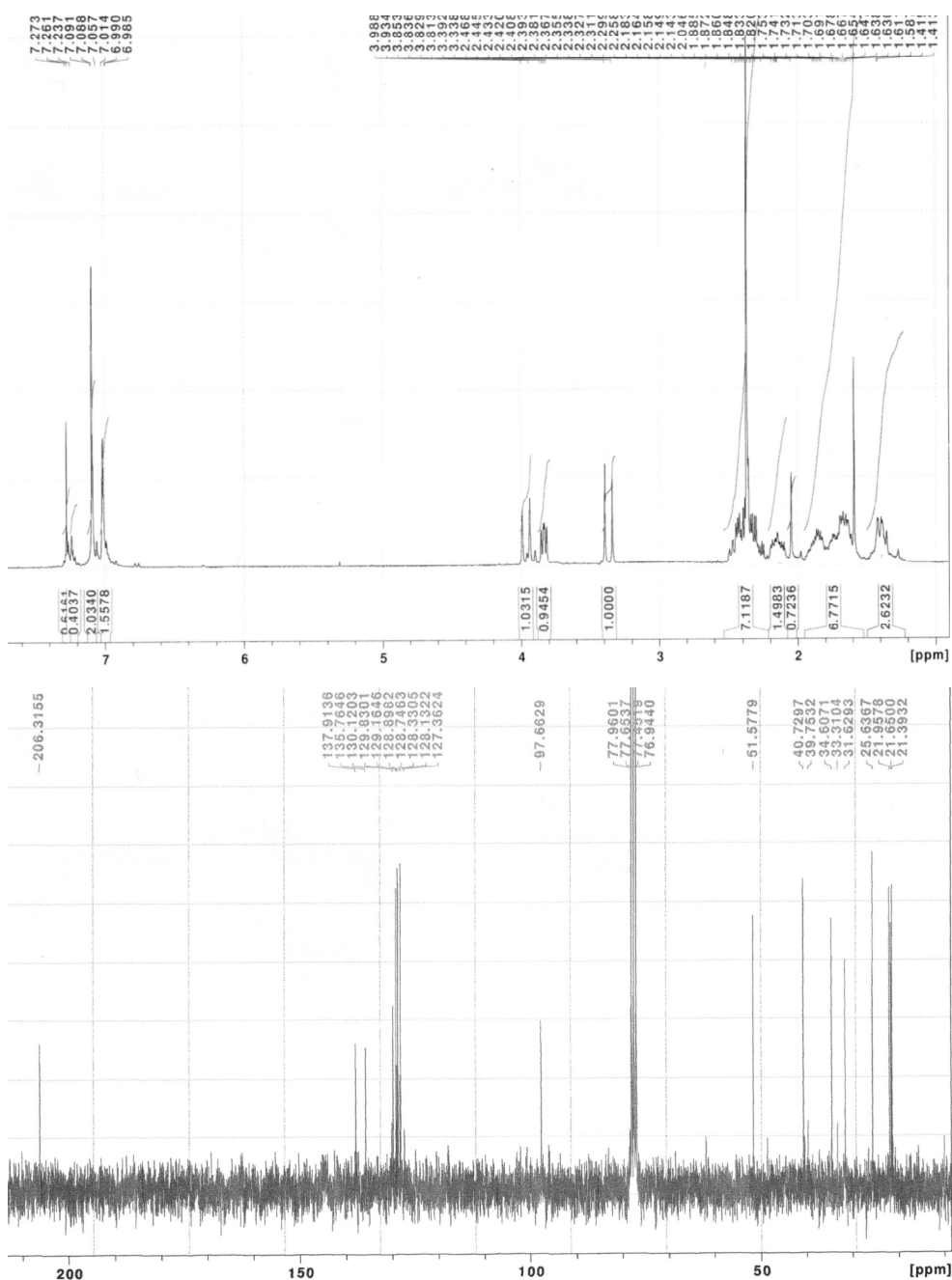
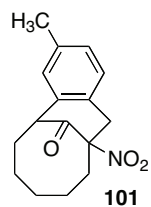


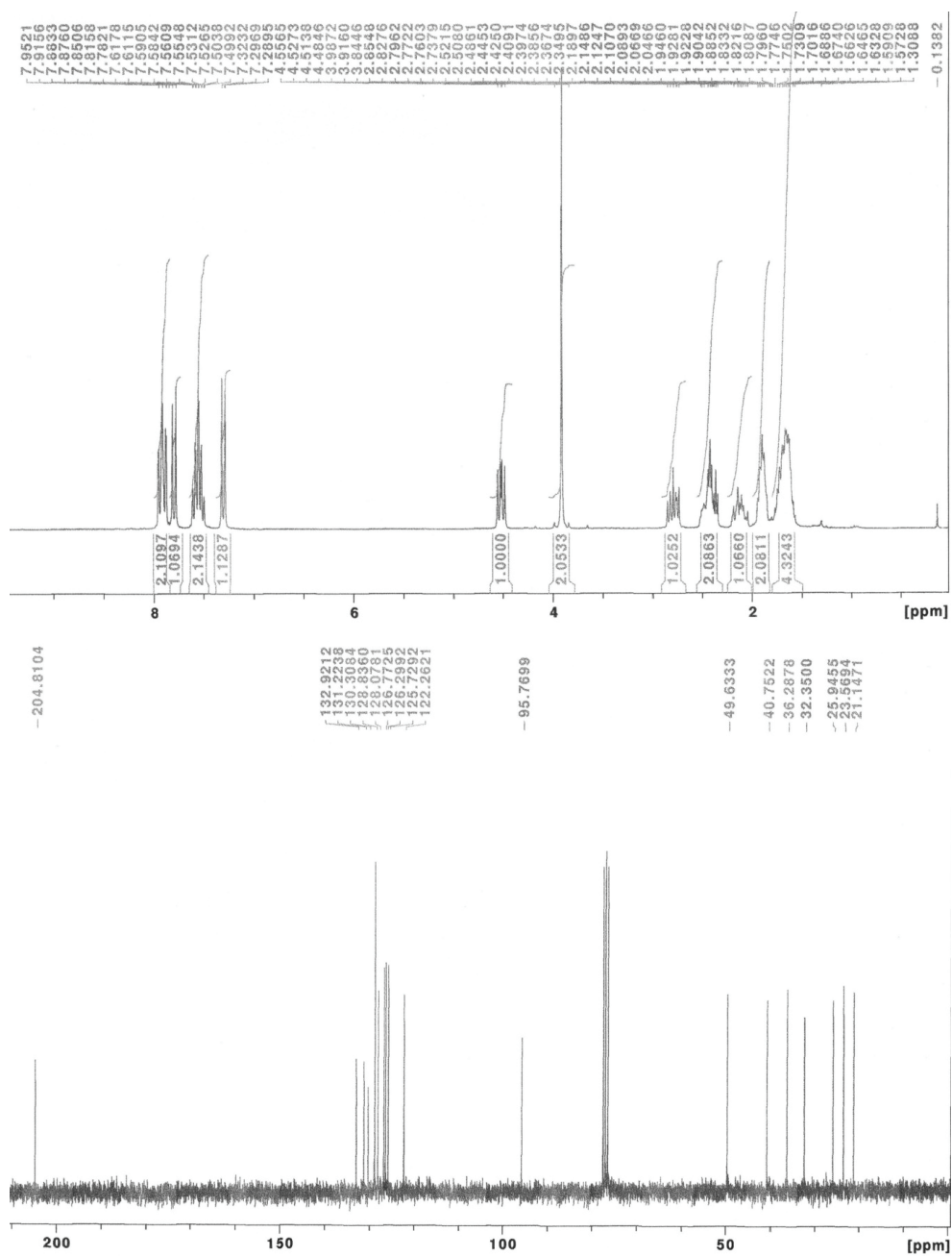
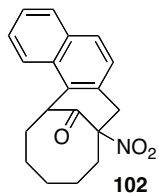
O=[N+]([O-])c1ccc2c(c1)C(=O)C3CCCCC3C2

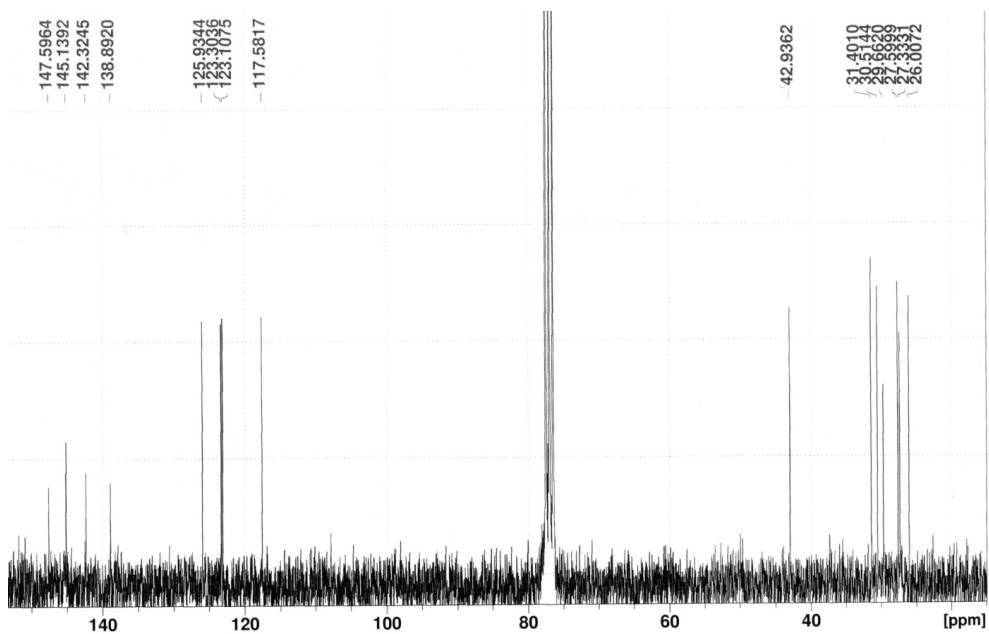
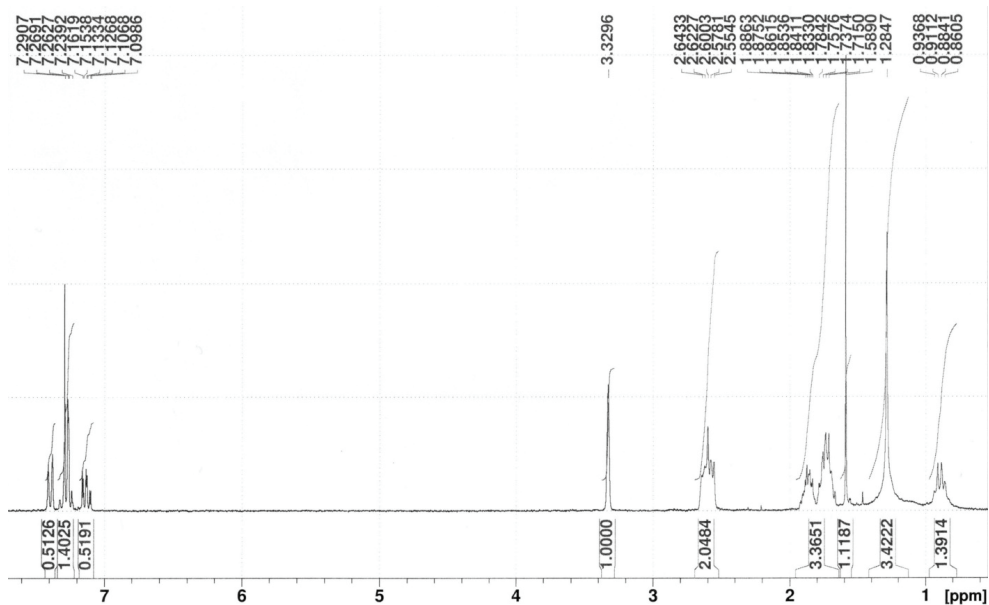
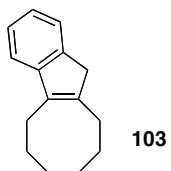


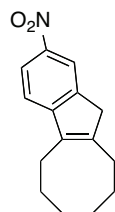




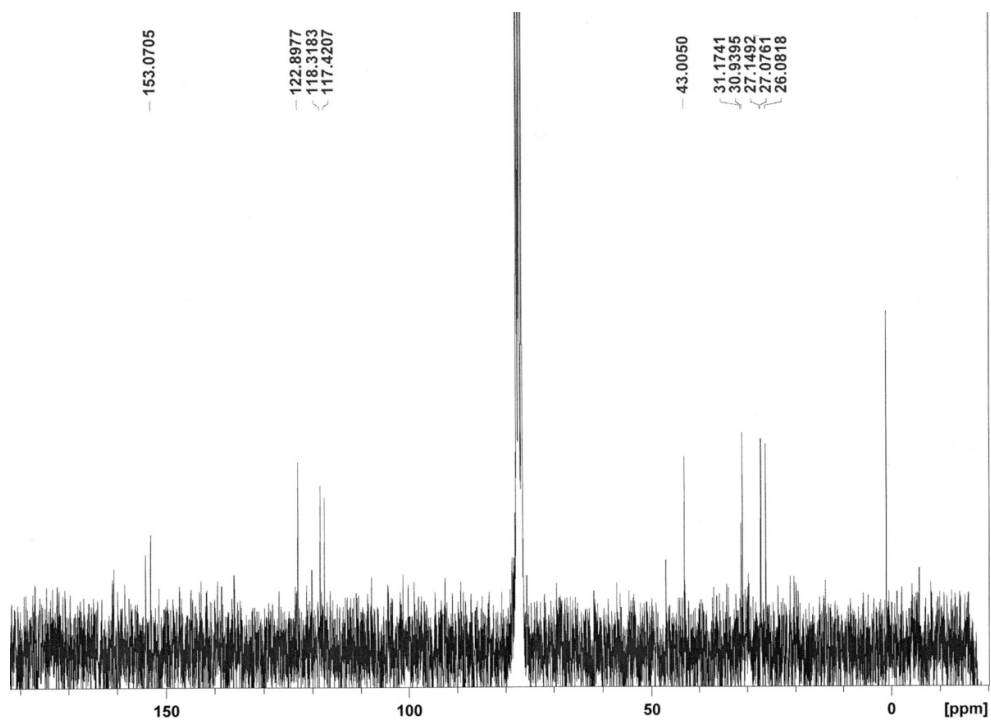
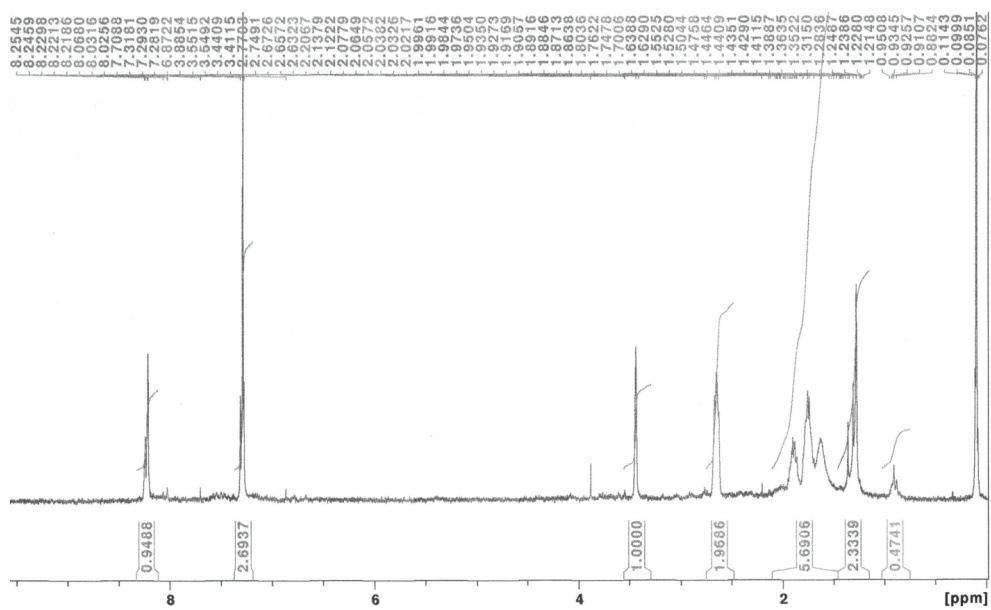


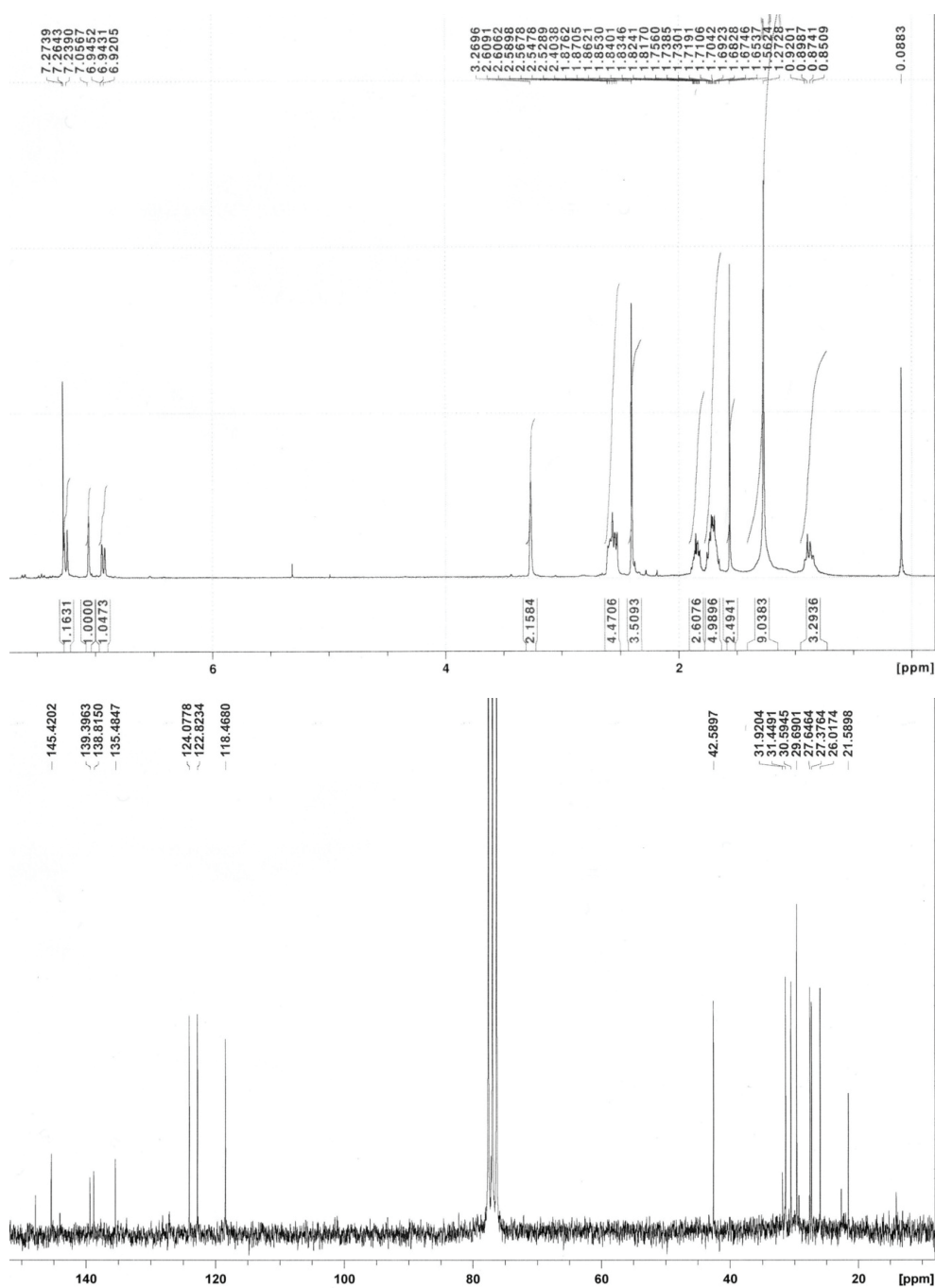
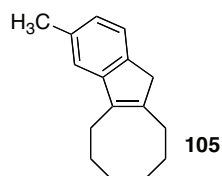


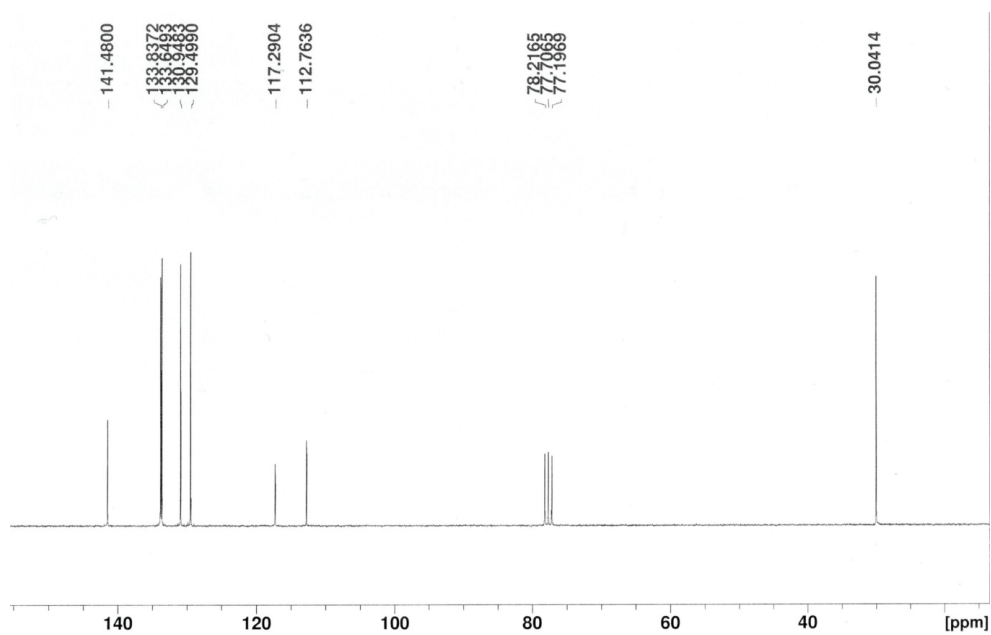
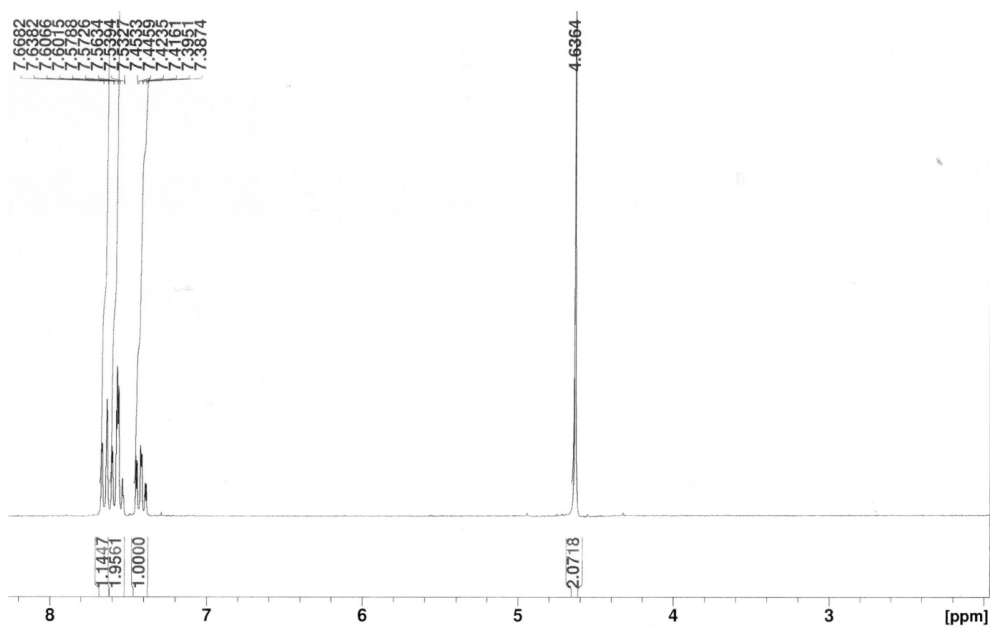
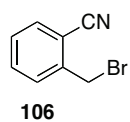


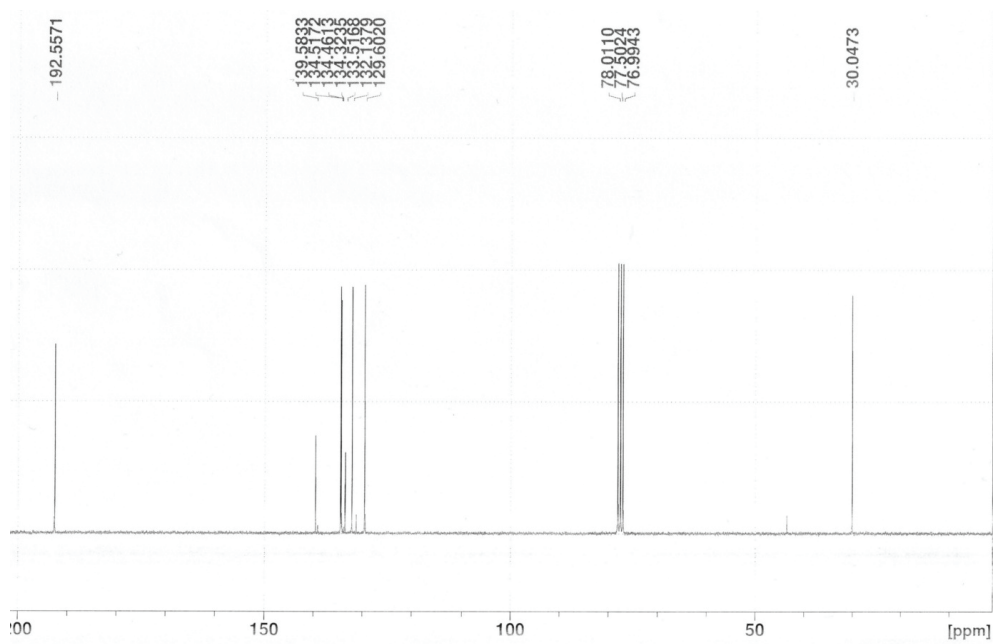
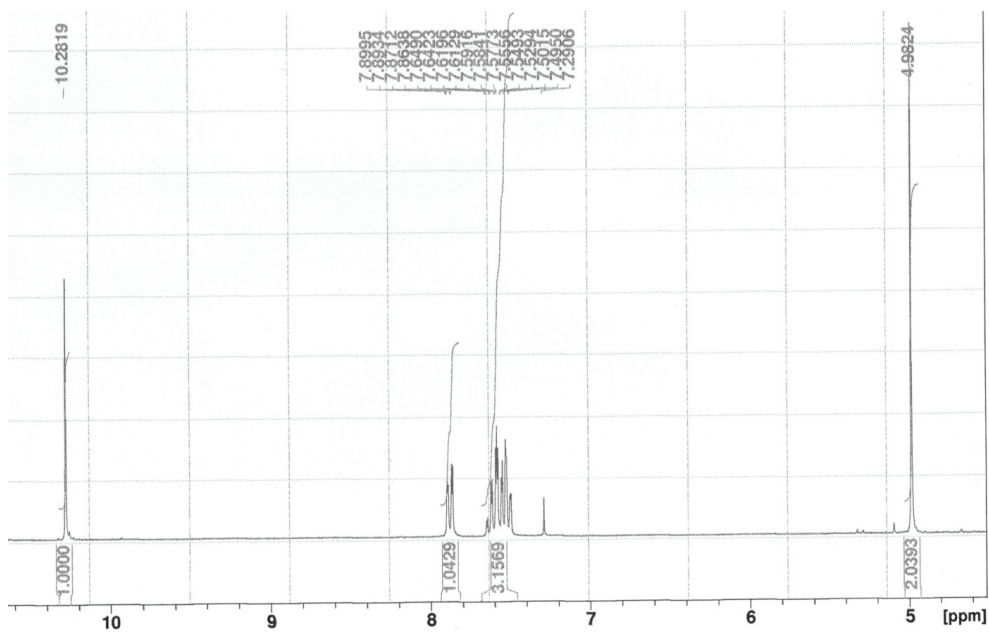
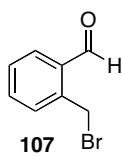


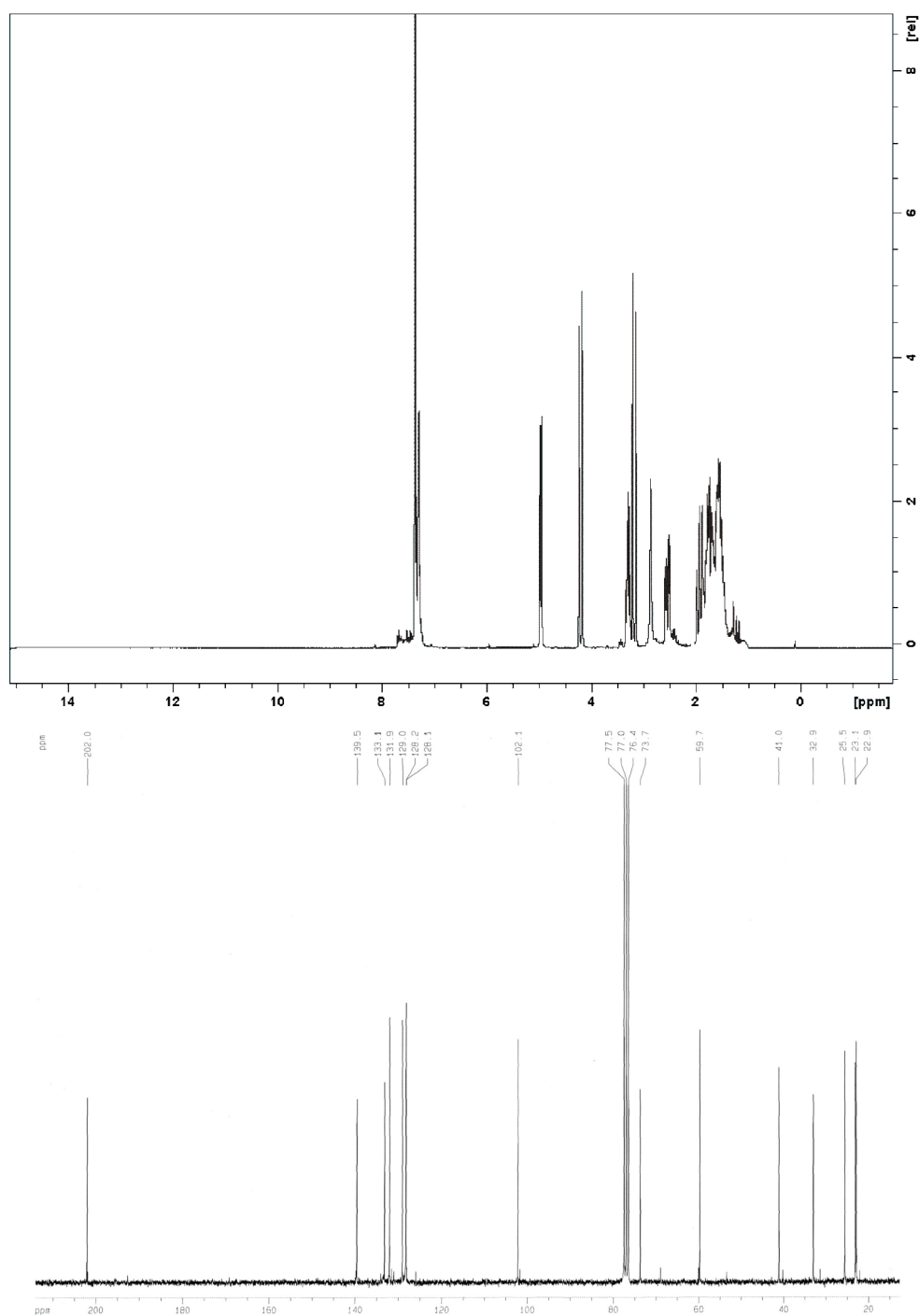
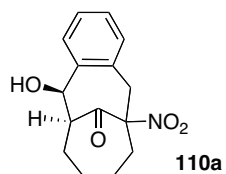
104

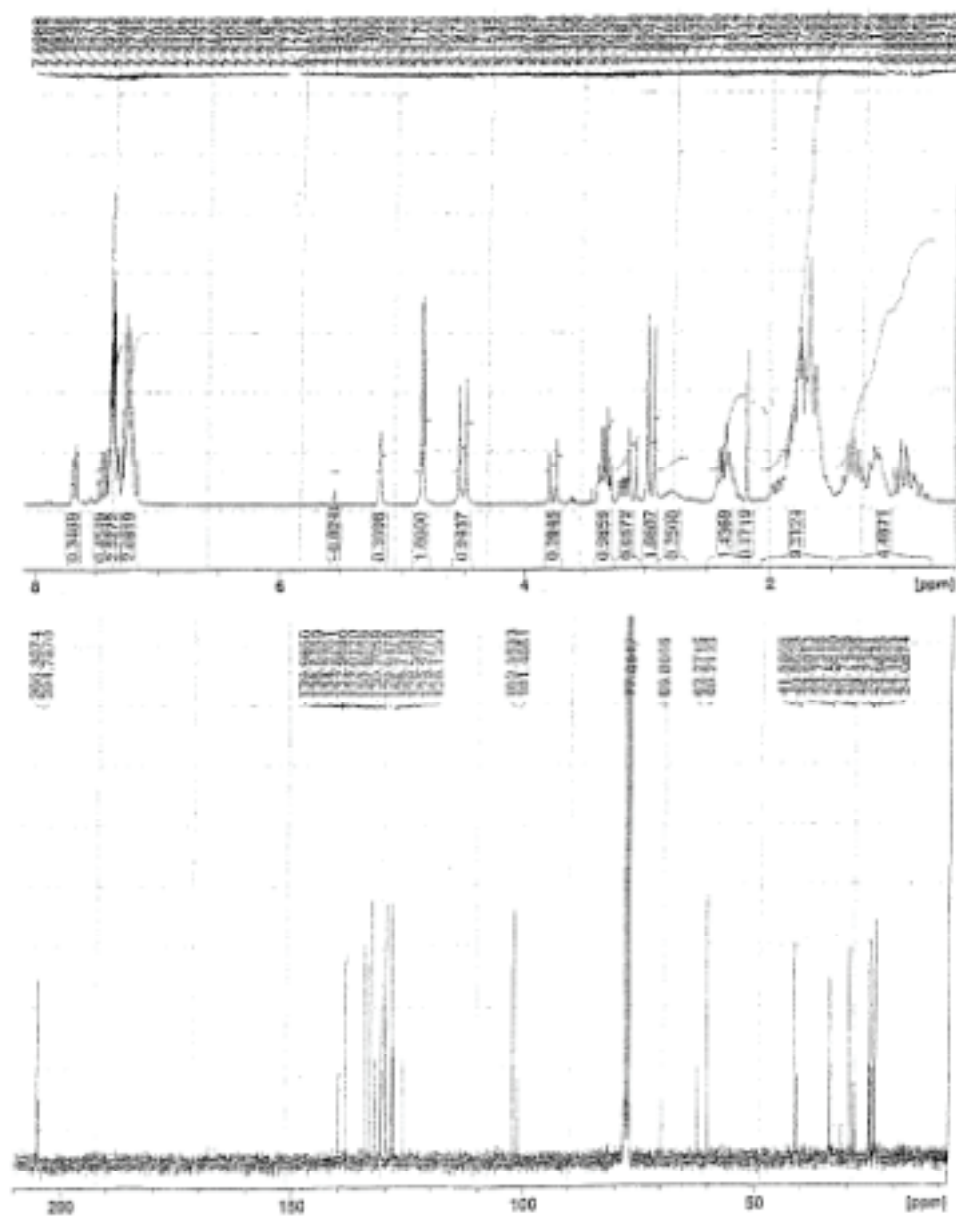
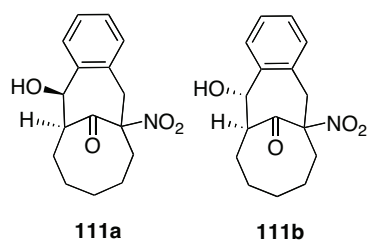


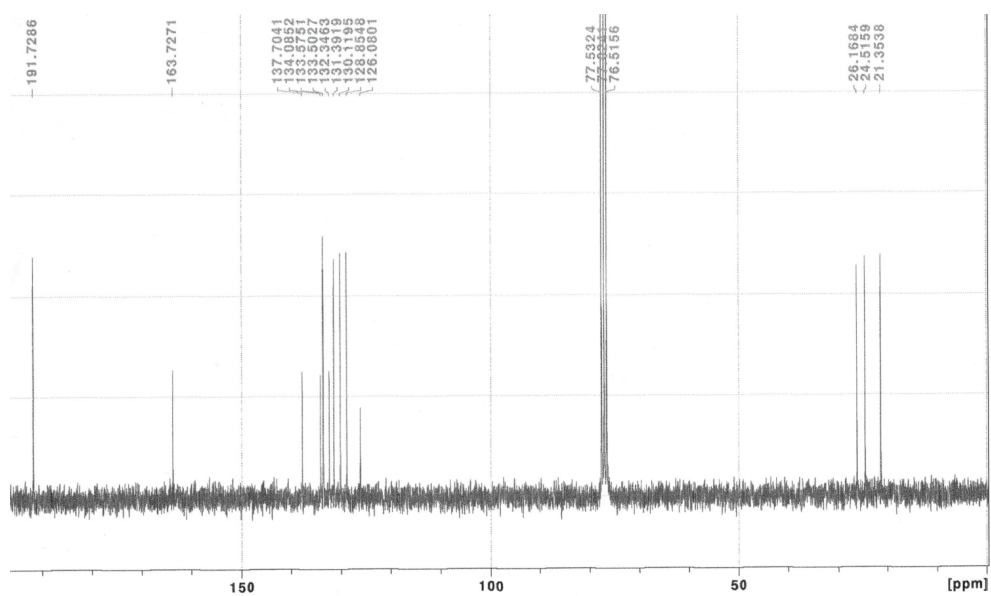
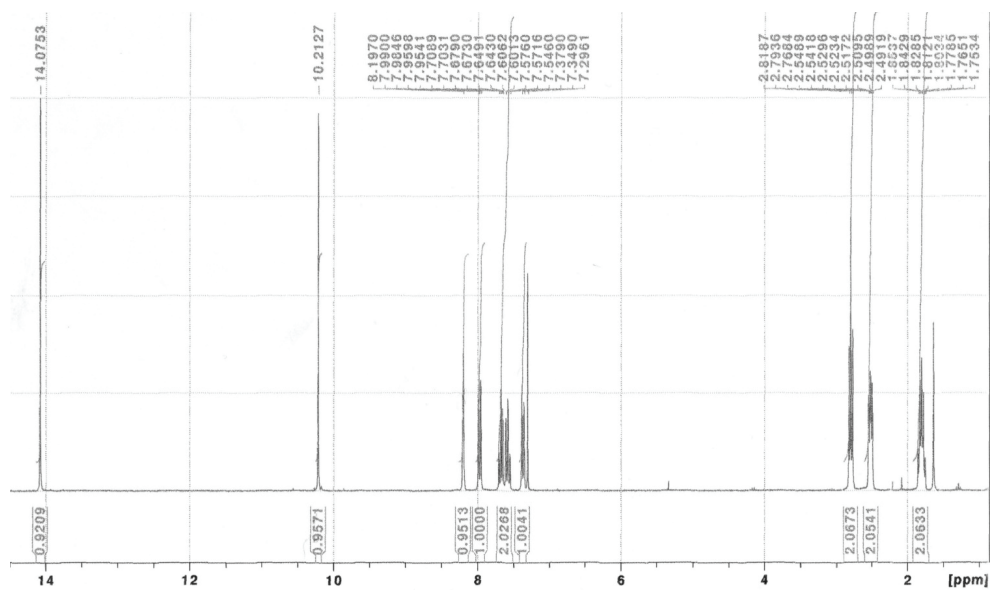
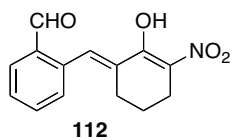


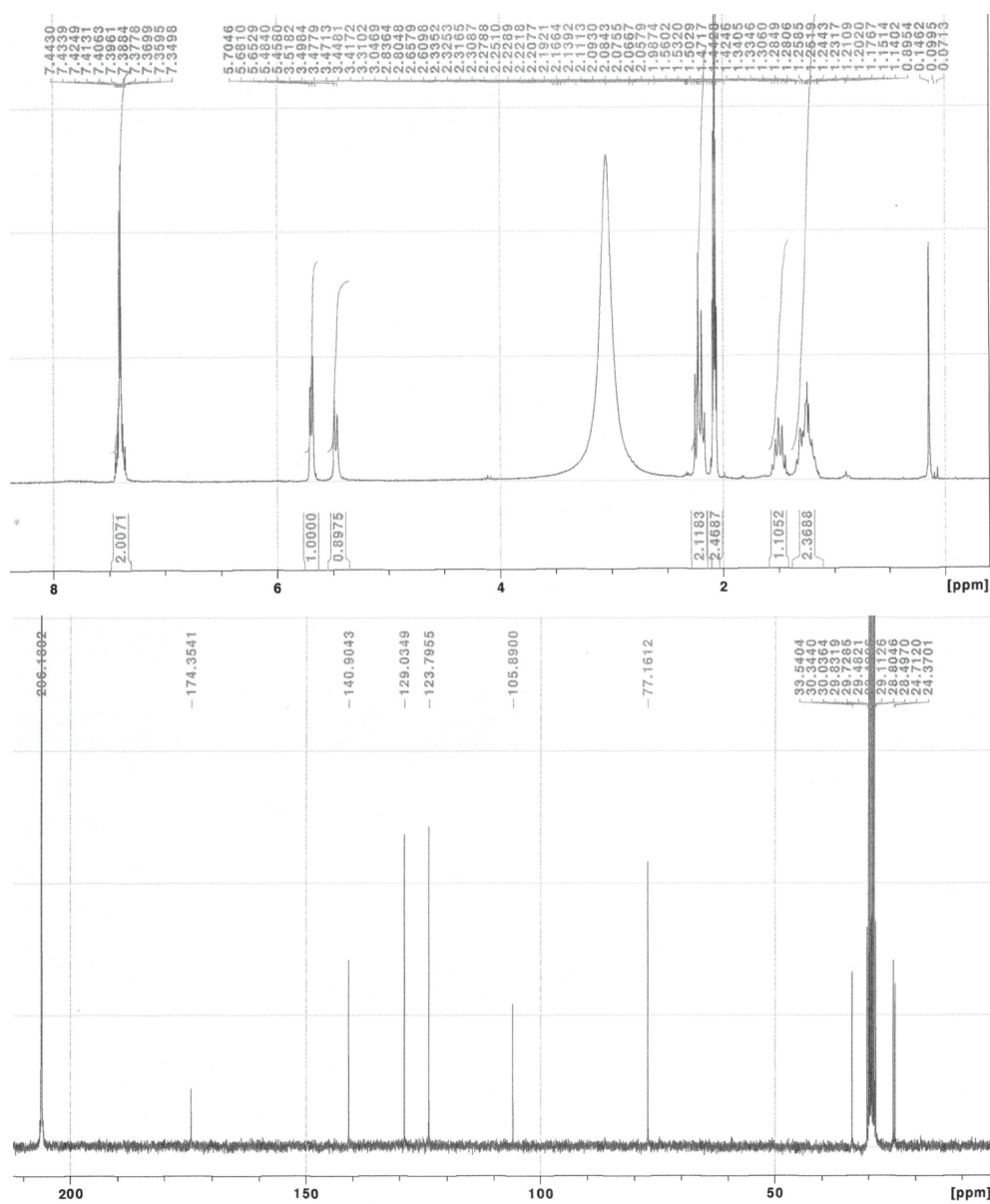
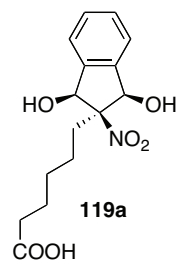


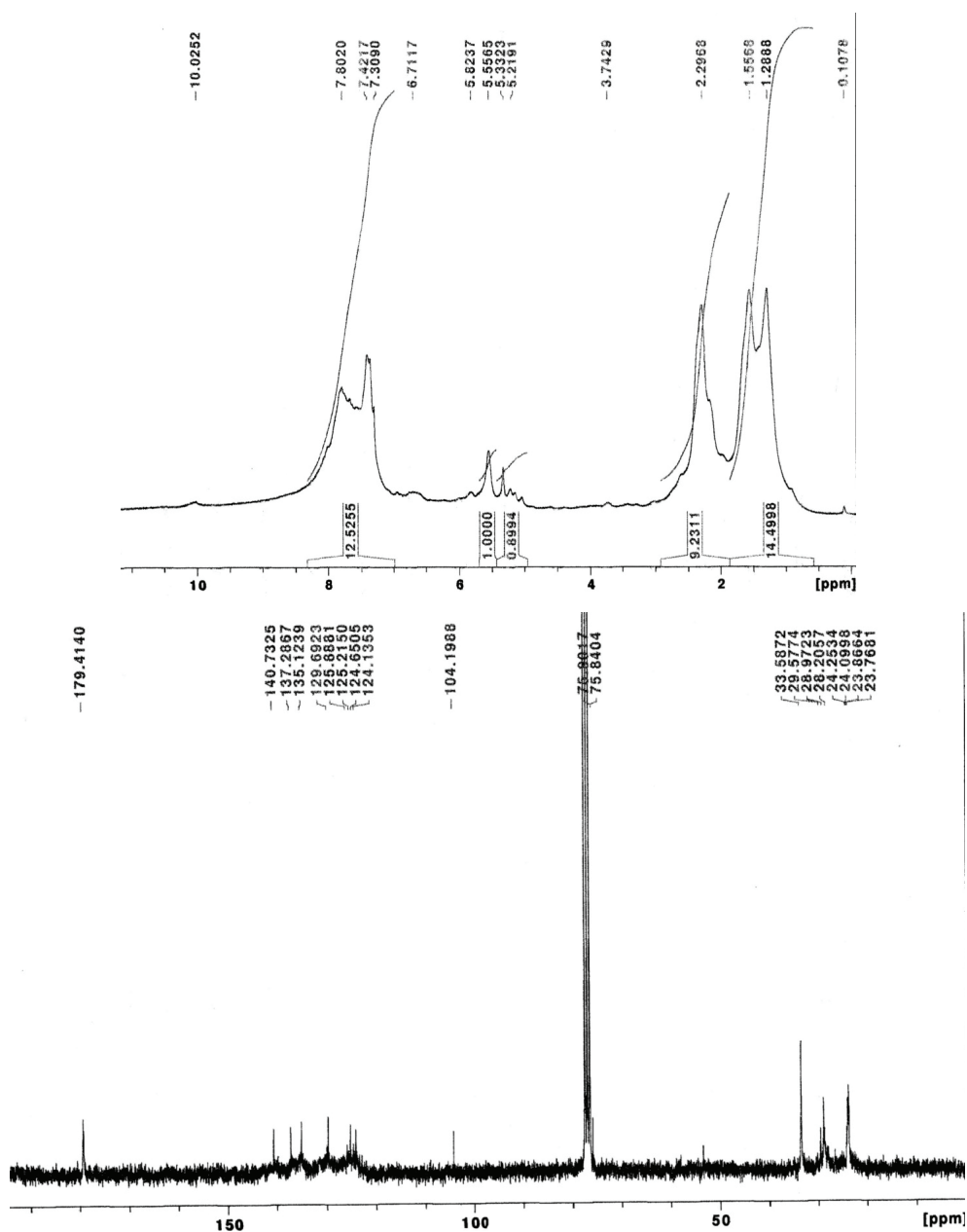
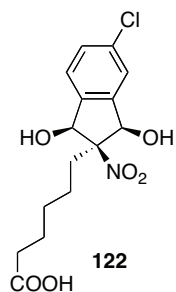


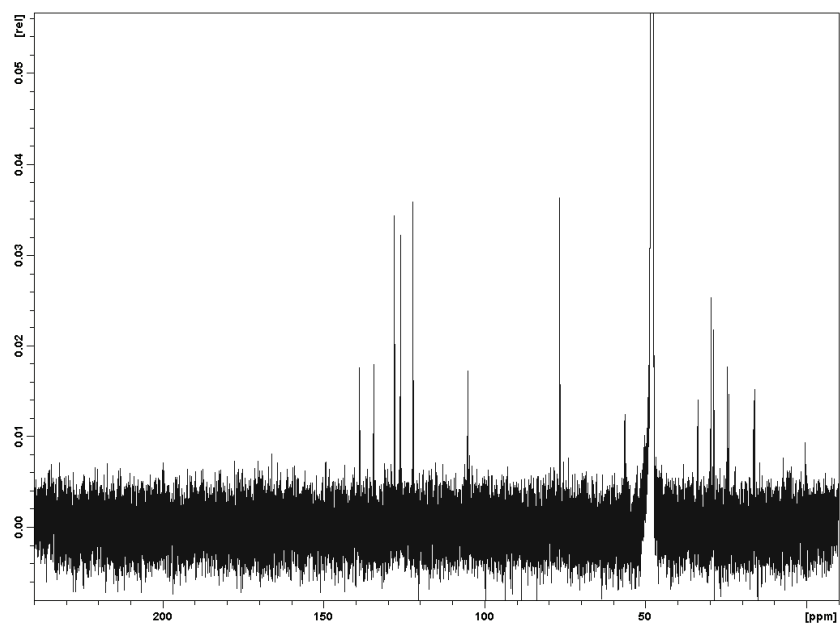
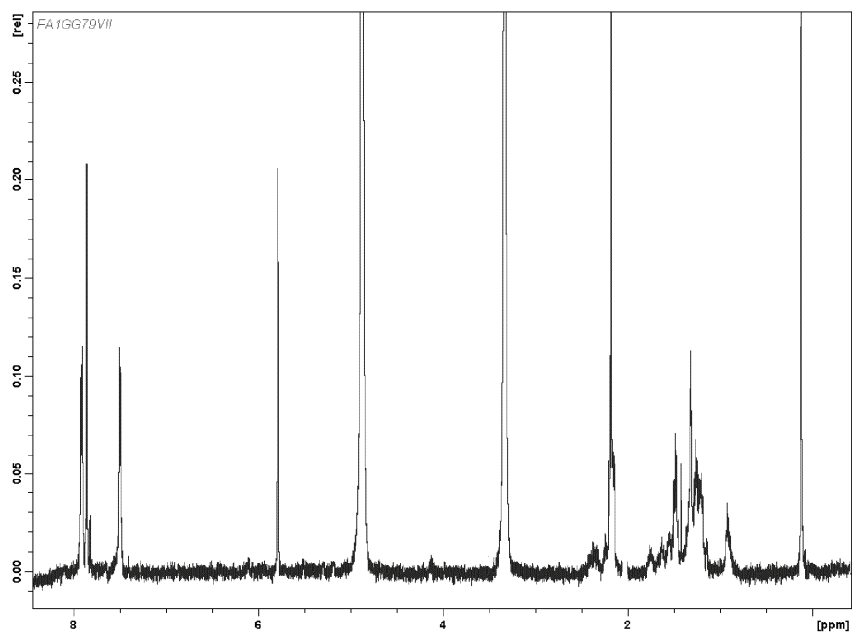
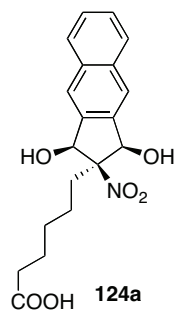


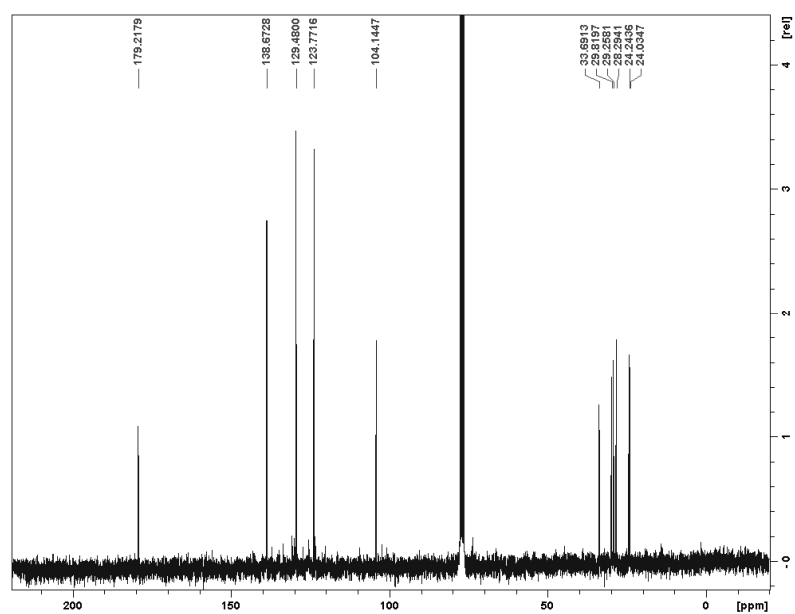
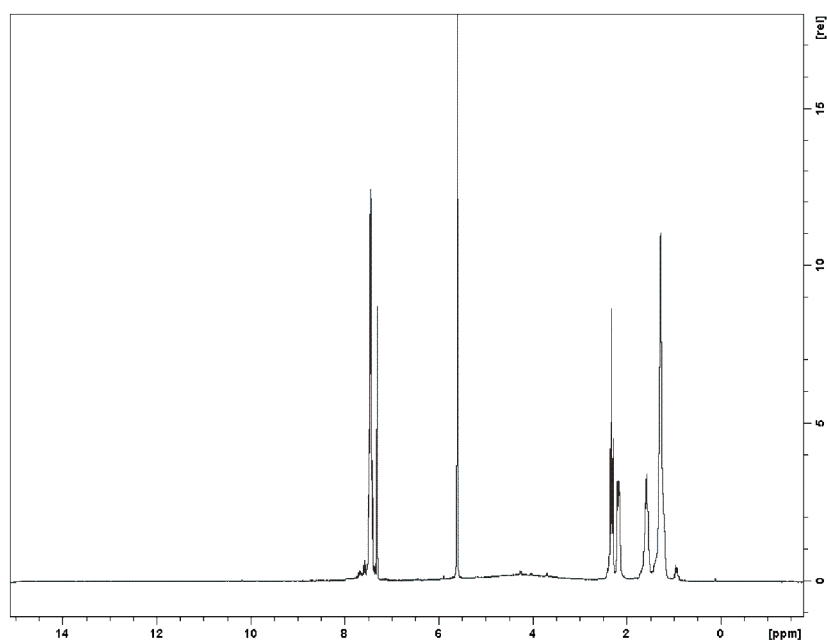
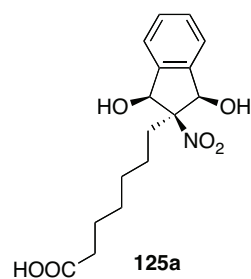


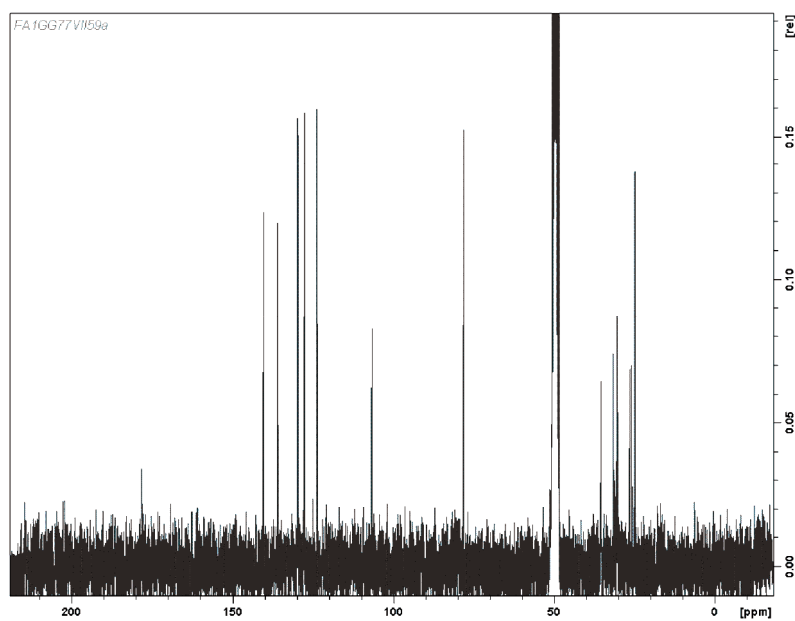
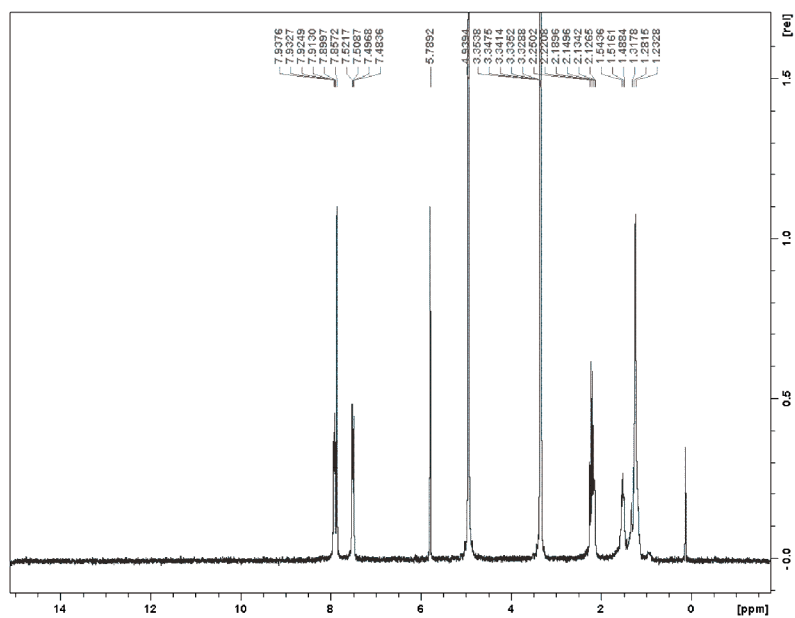
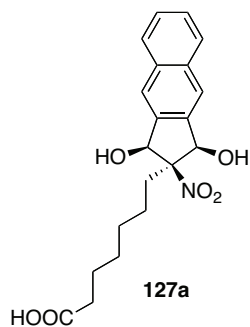


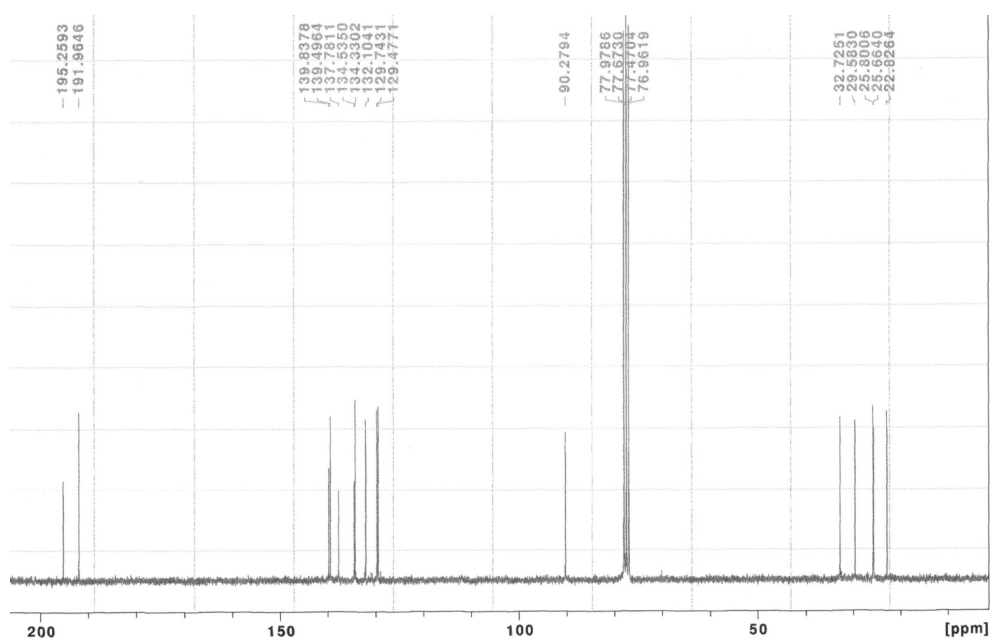
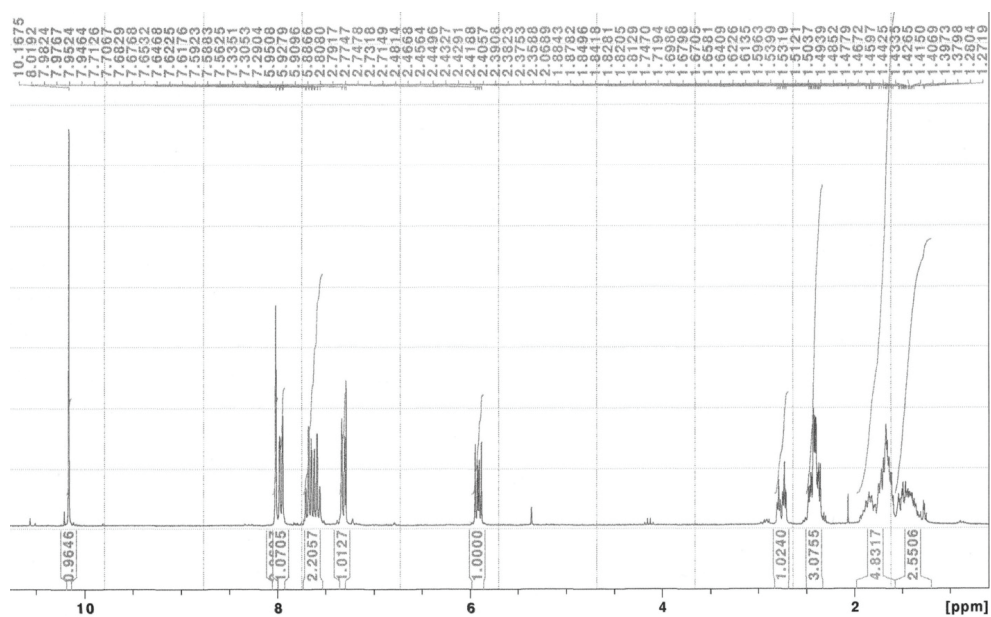
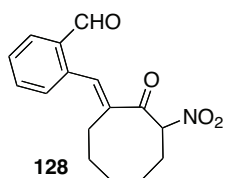


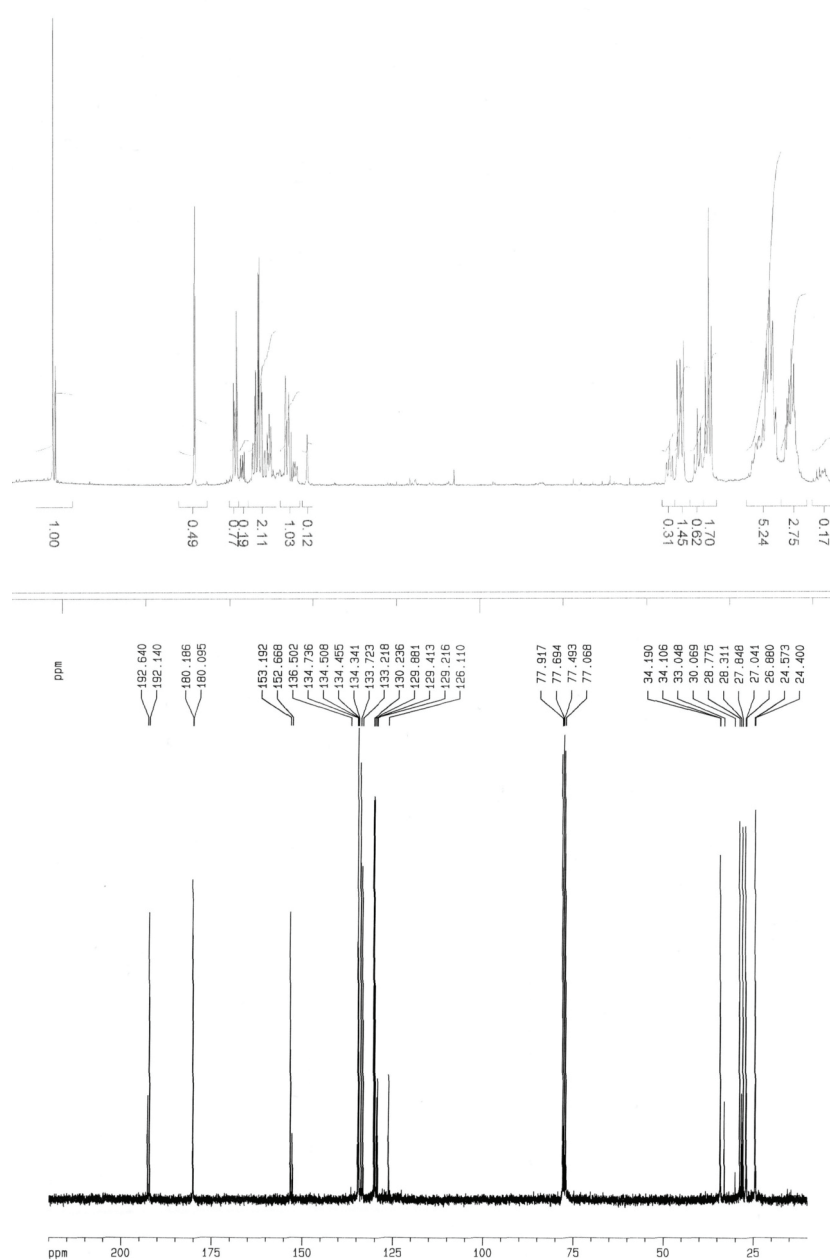
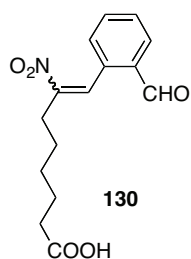


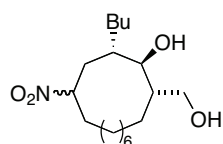




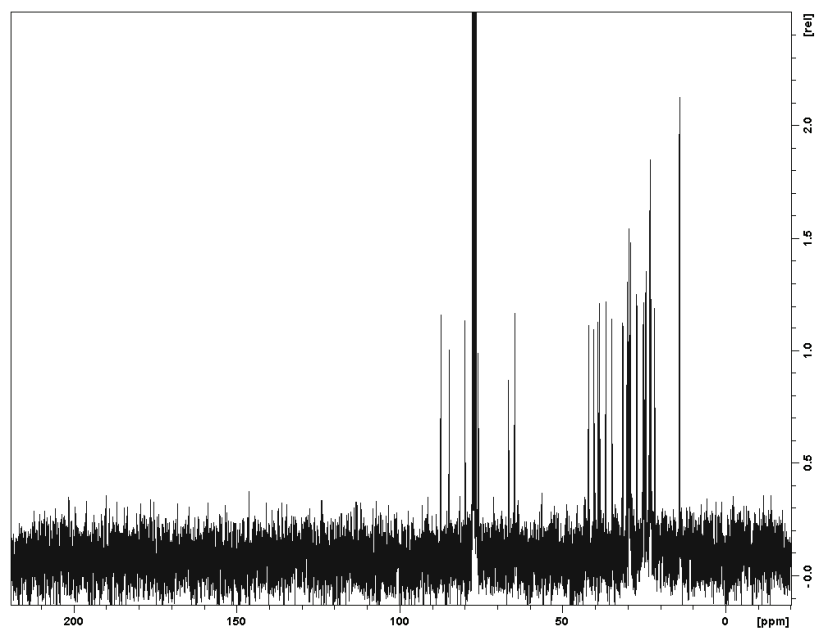
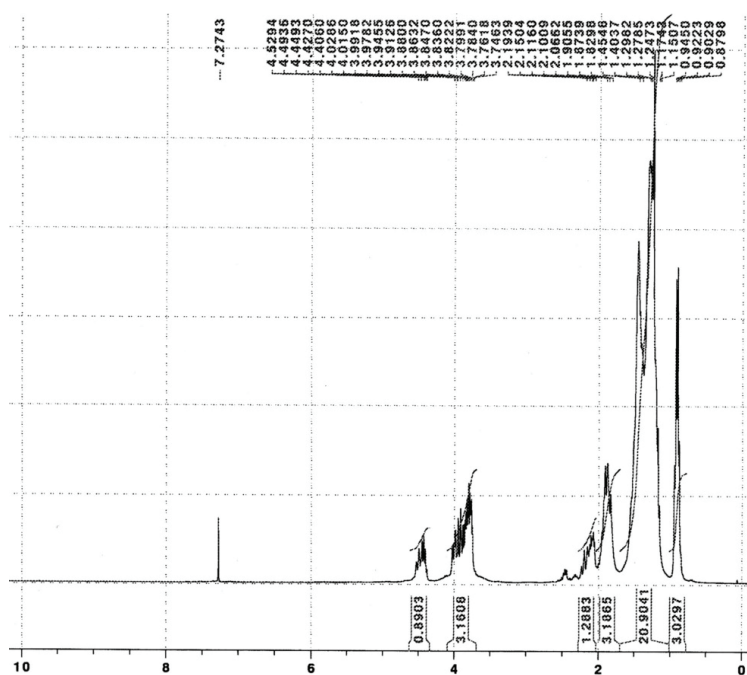


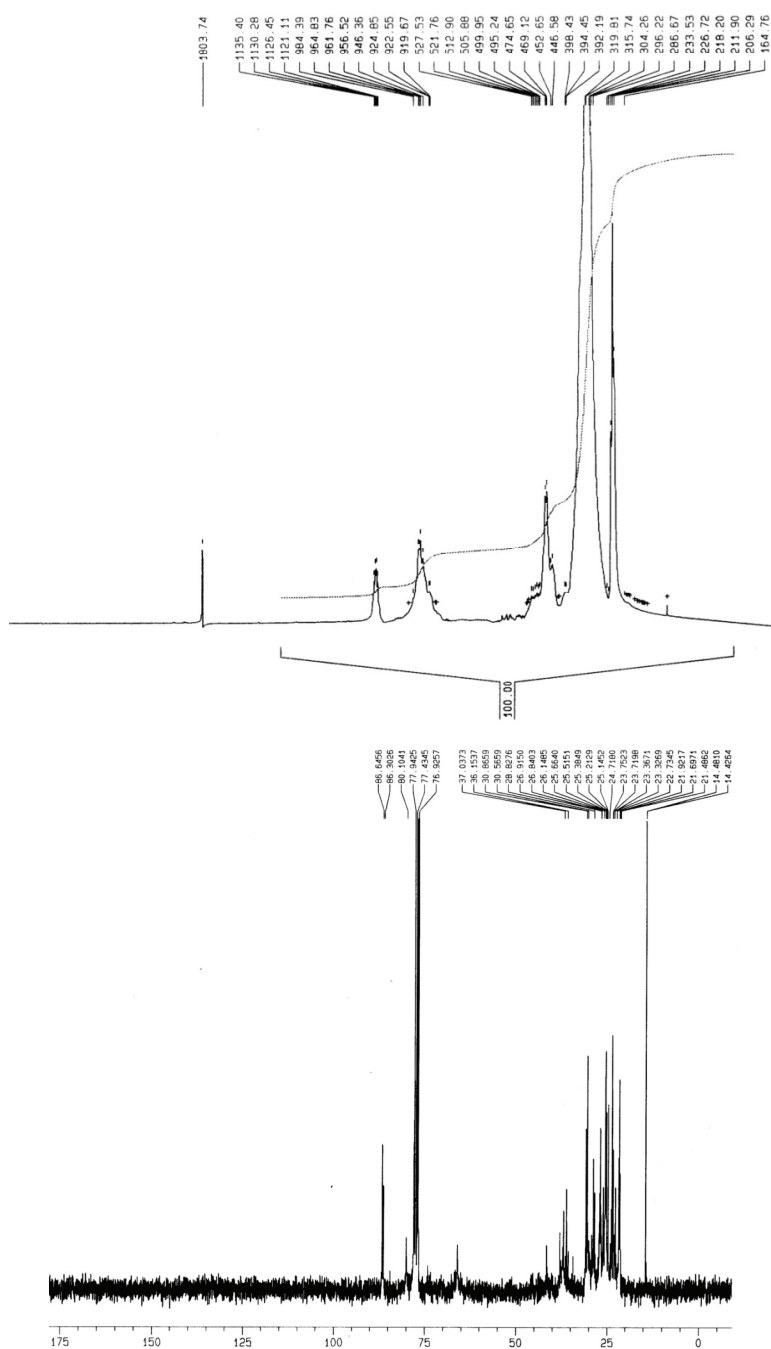
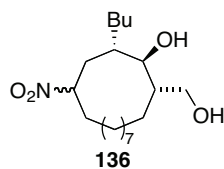


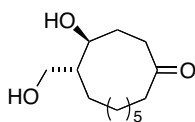




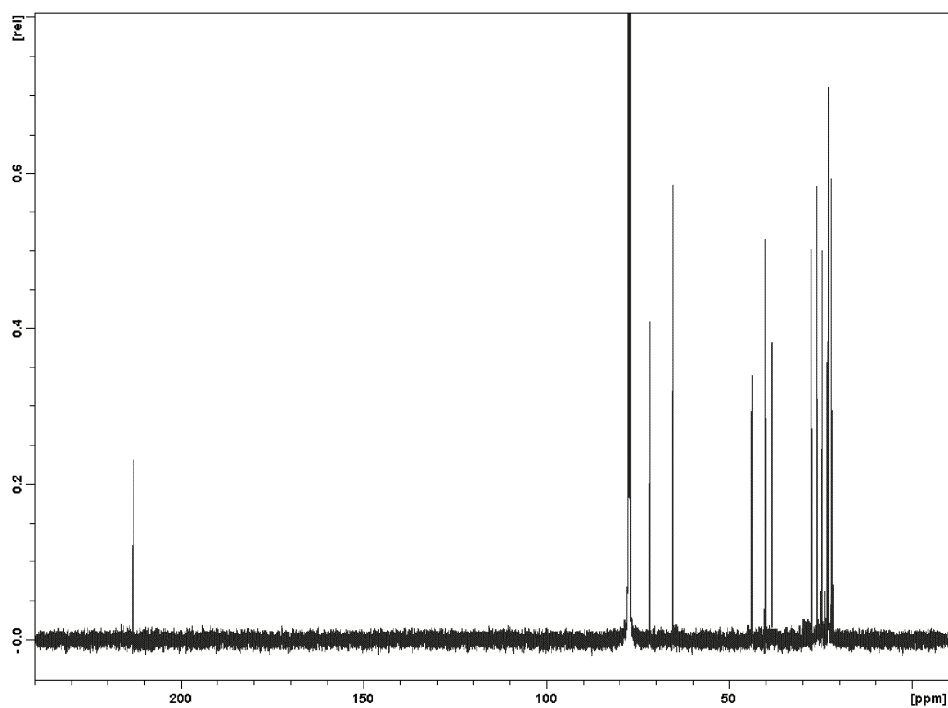
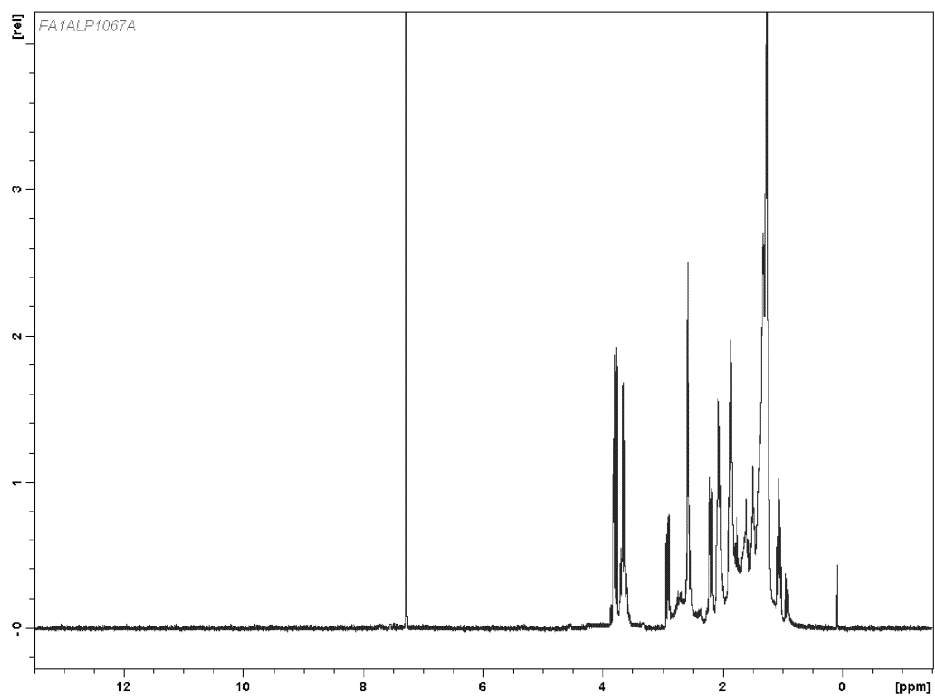
135

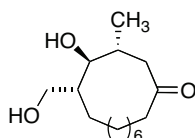




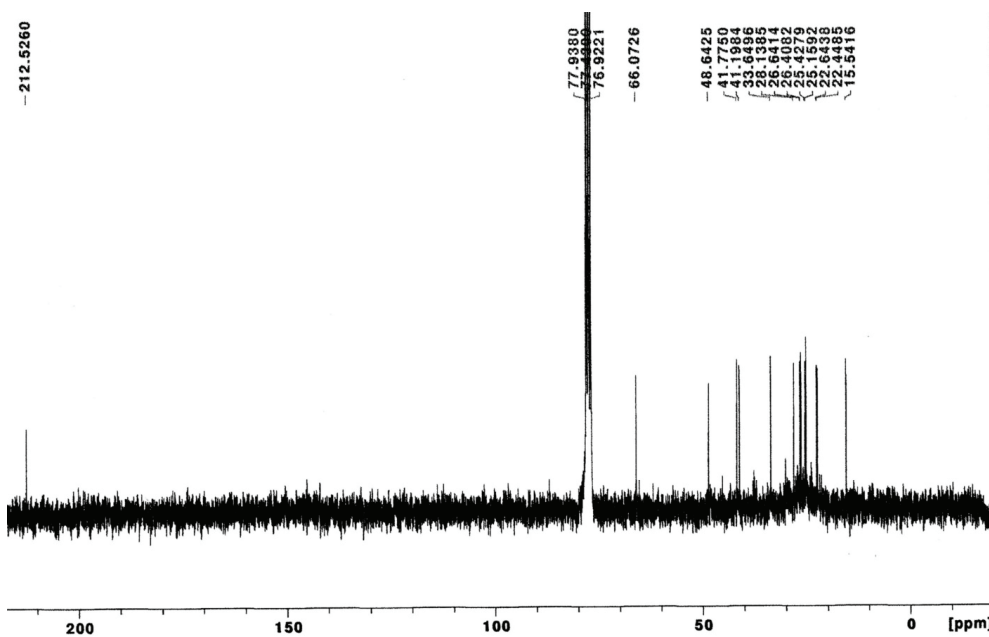
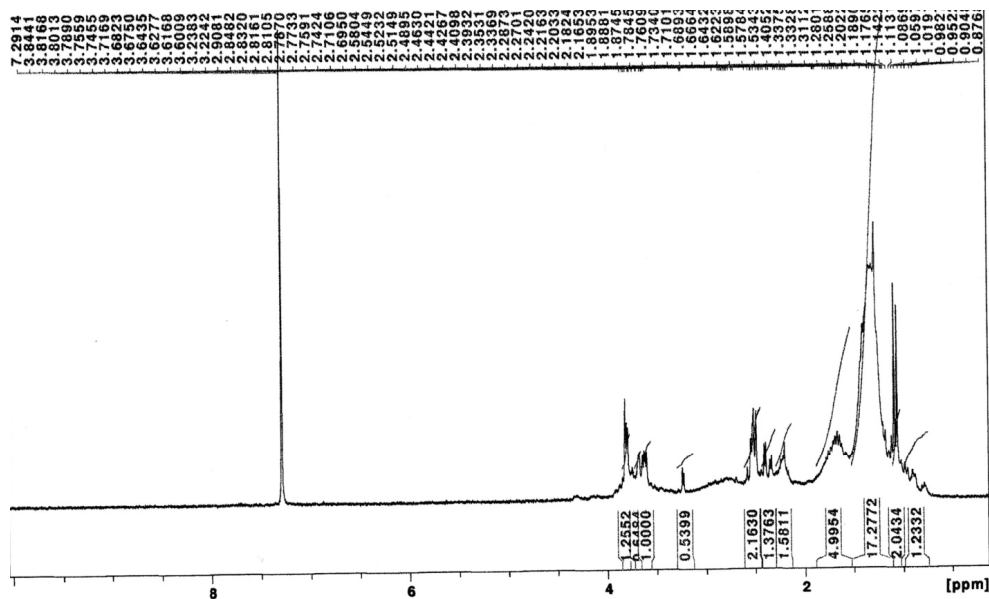


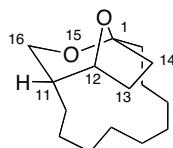
138



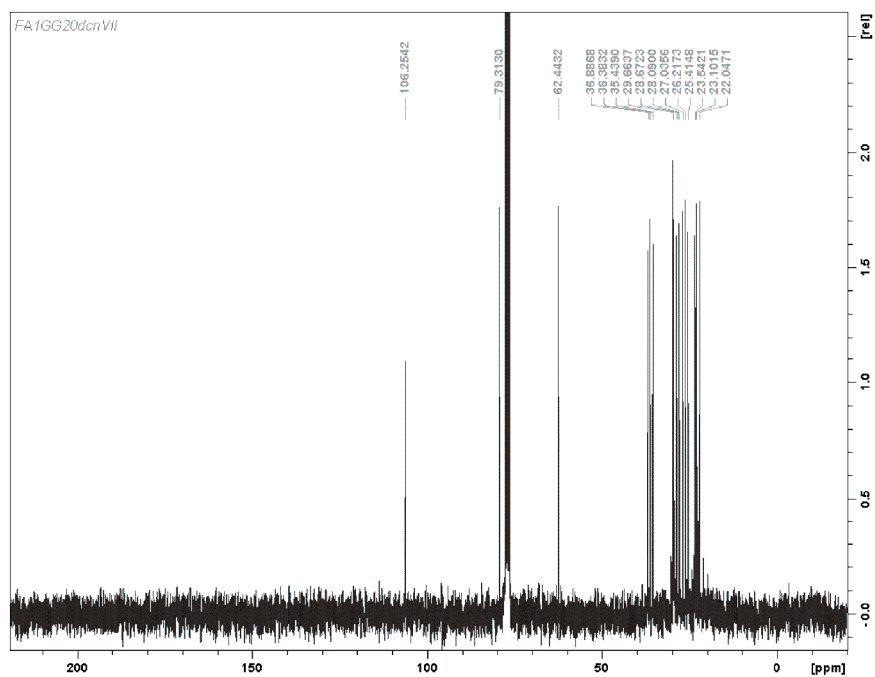
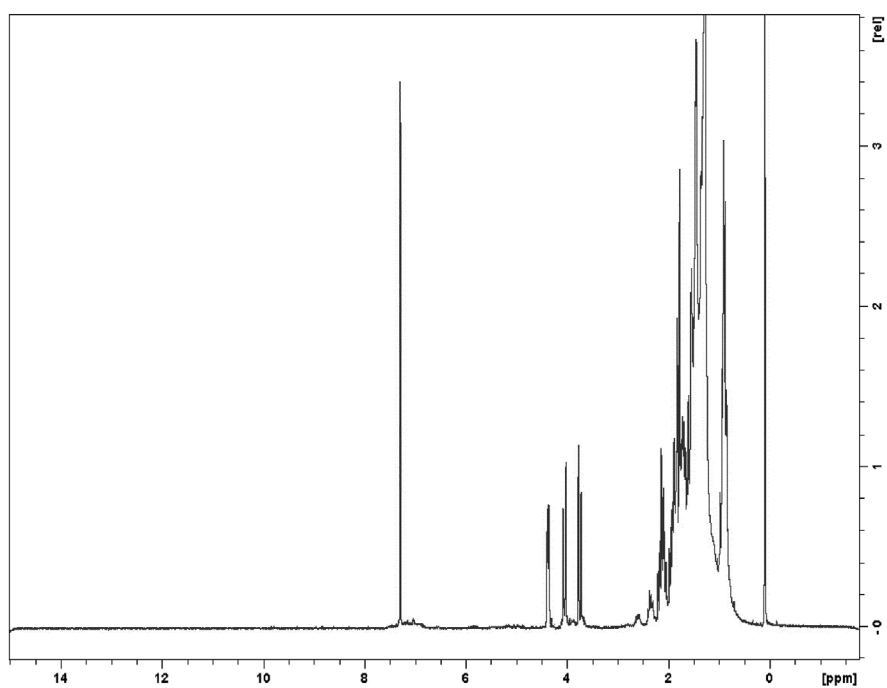


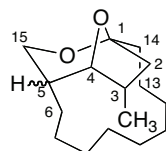
142





144





146

